

MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

"Gilbert-Syndrom und metabolische Gesundheit: Eine Analyse
von Lebensstil und subjektiver Lebensqualität"

verfasst von | submitted by

Katharina Tatjana Pfeiffer BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien | Vienna, 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von | Supervisor:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner

Genderhinweis

Um den Lesefluss nicht zu beeinträchtigen, wird in dieser Arbeit durchgehend die männliche Form für Personenbezeichnungen verwendet. Diese Entscheidung dient ausschließlich der sprachlichen Vereinfachung und impliziert keine Wertung. Alle genannten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf alle Geschlechter und das Studienkollektiv umfasste sowohl Frauen als auch Männer.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Masterarbeit unterstützt haben.

Zunächst danke ich meinem Betreuer Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für seine hilfreichen Anmerkungen und wertvollen Hinweise, die mir maßgeblich geholfen haben, meine Arbeit zu optimieren.

Mein besonderer Dank geht auch an Tamara Stelzer, MSc., die während des gesamten Prozesses ein verlässlicher Ansprechpartner für mich war.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinem Partner sowie Freunden danken, deren Unterstützung, Verständnis und Ermutigung mir besonders in den intensiven Phasen der Arbeit stets Kraft und Motivation gegeben haben.

Inhaltsverzeichnis

Genderhinweis.....	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 <i>Allgemeines zu Bilirubin.....</i>	3
2.2 <i>Bilirubinstoffwechsel</i>	4
2.2.1 Häm-Abbau und enzymatische Prozesse	4
2.2.2 Transportmechanismen	5
2.2.3 Konjugation in der Leber.....	6
2.2.4 Ausscheidung und Rückresorption.....	6
2.3 <i>Bilirubin als aktiver Metabolit</i>	7
2.3.1 Pathophysiologische und klinische Relevanz der Hyperbilirubinämie	7
2.3.2 Antioxidative und antiinflammatorische Effekte von Bilirubin	8
2.3.3 Hormonähnliche Wirkung von Bilirubin: Aktivierung von PPAR α	9
2.3.4 Bilirubin und die Aktivierung von AMPK	9
2.4 <i>Gilbert-Syndrom / Morbus Meulengracht</i>	10
2.5 <i>Metabolische Gesundheit: Genetische Schutzfaktoren und Lebensstil.....</i>	11
2.5.1 Genetische Schutzfaktoren: Gilbert-Syndrom.....	12
2.5.2 Lebensstilfaktoren.....	16
3 Material und Methoden.....	20
3.1 <i>Datenbasis.....</i>	20

3.2	<i>Studienpopulation</i>	20
3.2.1	Einschlusskriterien	20
3.2.2	Ausschlusskriterien	20
3.3	<i>Studienablauf</i>	21
3.4	<i>Datenerhebung</i>	22
3.4.1	Erhebung von anthropometrischen Daten	22
3.4.2	Methoden zur Bestimmung des Bilirubins	22
3.4.3	24-Stunden-Recall (24-h-Recall)	23
3.4.4	nutritional.software (nut.s)	23
3.4.5	Food Frequency Questionnaire (FFQ, Verzehrhäufigkeitenfragebogen)	23
3.4.6	WHO-Lebensqualität Fragebogen (WHOQOL-BREF)	24
3.4.7	Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil	24
4	Statistische Auswertung	25
5	Ergebnisse	26
5.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	27
5.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung	27
5.1.2	Gruppendifferenzierte Alters- und Geschlechtsverteilung	28
5.1.3	Anthropometrische Merkmale der Studienpopulation	28
5.1.4	Gruppen- und Geschlechtsspezifische UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$)	29
5.2	<i>Voranalyse</i>	30
5.3	<i>Hauptanalyse</i>	33
5.3.1	WHO-Lebensqualität	33
5.3.2	Ernährungsverhalten und Alkoholkonsum	35
5.3.3	Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil – ehemaliges Rauchverhalten	39
5.3.4	Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil – körperliche Aktivität	40
5.3.5	Zusammenhang zwischen Ausdauer- und Krafttraining und metabolischen Parametern	41
5.4	<i>Nebenanalyse</i>	42
5.4.1	Energie- und KH-Bilanz am Vortag des OGTT	42
5.4.2	Energie- und KH-Bilanz am Vortag der Exercise Challenge	43
6	Diskussion	45

6.1	<i>Limitationen</i>	46
7	Conclusion	48
8	Zusammenfassung	49
9	Summary	50
10	Attachements	51
11	Literaturverzeichnis	60

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Chemische Struktur von Bilirubin IX α (4Z,15Z-Isomer) (Vitek & Ostrow, 2009)
- Abbildung 2: First-Fliesen-Konformation von Bilirubin IX α (Fevery, 2008)
- Abbildung 3: Enzymatische Umwandlung von Häm über Biliverdin zu Bilirubin
(mod. nach Canesin et al., 2020; Wagner et al., 2018)
- Abbildung 4: Transport, Konjugation und Ausscheidung von Bilirubin (mod. nach Wagner et al., 2018)
- Abbildung 5: Zusammenhänge zwischen Bilirubin, oxidativem Stress und der durchflussvermittelten Vasodilatation (FMD) (Maruhashi et al., 2012)
- Abbildung 6: Makronährstoffverteilung einer gesunden Ernährung (FAO & WHO, 2024)
- Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Gesamtstichprobe
- Abbildung 8: Altersverteilung nach Geschlecht (Gesamtstichprobe)
- Abbildung 9: Geschlechterverteilung in Fall- und Kontrollgruppe
- Abbildung 10: Altersverteilung in Fall- und Kontrollgruppe
- Abbildung 11: UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) nach Gruppe und Geschlecht (Boxplots)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anthropometrische Parameter: Gesamtdarstellung
Tabelle 2:	UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) nach Gruppe und Geschlecht
Tabelle 3:	Anthropometrische Parameter: Gruppenvergleich
Tabelle 4:	Laborchemische Parameter: Gruppenvergleich
Tabelle 5:	WHOQOL-BREF: Ergebnisse im Gruppenvergleich
Tabelle 6:	Getränkekonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 7:	Obst- und Gemüsekonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 8:	Fettkonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 9:	Getreidekonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 10:	Konsum von Snacks und Süßigkeiten: Gruppenvergleich
Tabelle 11:	Fleischkonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 12:	Milchprodukte- und Eierkonsum: Gruppenvergleich
Tabelle 13:	Ehemaliges Rauchverhalten: Vergleich mittels Fisher-Test
Tabelle 14:	Ehemaliges Rauchverhalten: Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test
Tabelle 15:	Körperliche Aktivität: Vergleich mittels Fisher-Test
Tabelle 16:	Körperliche Aktivität: Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test
Tabelle 17:	Multiple lineare Regressionsanalysen: Einfluss von Ausdauer- und Krafttraining auf metabolische Parameter (TC, LDL- und HDL-Cholesterin, BMI) innerhalb der Fallgruppe
Tabelle 18:	Energie- und Kohlenhydratbilanz am Vortag des OGTT: Gruppenvergleich
Tabelle 19:	Energie- und Kohlenhydratbilanz am Vortag der Exercise Challenge: Gruppenvergleich

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung (description)
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ATP	Adenosintriphosphat
BLVR	Biliverdin-Reduktase
BMI	Body-Mass-Index
CB	konjugiertes Bilirubin (engl. conjugated bilirubin)
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen (engl. cardiovascular disease)
df	Freiheitsgrade (engl. degrees of freedom)
EX	Exercise Challenge
FAO	Fettsäureoxidation (engl. fatty acid oxidation)
FG	Fallgruppe
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FM	Fettmasse (engl. fat mass)
GS	Gilbert-Syndrom
HDL	High Density Lipoprotein
HO	Hämoxygenase
Hs CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
I κ B	Inhibitor des Nuklearen Faktor-Kappa-B-alpha
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand (engl. inter quartile range)
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
Mod.	Modifiziert

MW	Mittelwert
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
PgC-1 α	Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma Coaktivator 1-alpha
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
RES	Retikuloendothelsystem
RNS	reaktive Stickstoffspezies
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SMM	Skelettmuskelmasse (engl. skeletal muscle mass)
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
TB	Gesamtbilirubin (engl. total bilirubin)
TC	Gesamtcholesterin (engl. total cholesterin)
TG	Triglyceride
UCB	unkonjugiertes Bilirubin (engl. unconjugated bilirubin)
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
μmol	mikromol
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
O ₂ ⁻	Superoxid
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
WHO	Welt Gesundheit Organisation (engl. World Health Organisation)
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life Brief

1 Einleitung

Das Gilbert-Syndrom (GS) zählt mit einer Prävalenz von etwa 3 bis 10 Prozent der Weltbevölkerung zu den häufigsten genetisch bedingten Störungen des hepatischen Bilirubinstoffwechsels (Radu & Atsmon, 2001). Klinisch manifestiert sich das Syndrom durch eine chronisch leicht erhöhte Konzentration von unkonjugiertem Bilirubin (UCB) im Serum, während die anderen Leberfunktionsparameter typischerweise im Normbereich liegen (Vitek et al., 2023).

Ursprünglich wurde Bilirubin vorwiegend als potenziell toxisches Endprodukt des Hämstoffwechsels angesehen, welches bei erhöhten Konzentrationen zellschädigende Wirkungen entfalten kann (Vitek & Schwertner, 2007). Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass UCB in leicht erhöhten Konzentrationen antioxidative, antiinflammatorische sowie stoffwechselregulierende Eigenschaften besitzt (Mölzer et al., 2016; Nocentini et al., 2022). Diese Effekte könnten eine schützende Rolle im menschlichen Organismus einnehmen und sind mit einer Reihe metabolischer Vorteile assoziiert. Studien an Personen mit diagnostiziertem GS zeigten, dass diese neben dem leicht erhöhten Bilirubinspiegel häufig auch einen signifikant niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) besitzen (Khoie et al., 2018). Darüber hinaus wiesen Betroffene vermehrt günstigere Parameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels auf (Hana et al., 2021; Mölzer et al., 2016). Zudem waren bei Personen mit GS systemische Entzündungsmarker und oxidative Stressparameter im Vergleich zu Kontrollpersonen, deren Bilirubinspiegel im physiologischen Referenzbereich lag, reduziert (Wagner et al., 2021). Diese genannten metabolischen Merkmale korrelieren mit einer reduzierten Inzidenz von Typ-2-Diabetes (T2DM) und kardiovaskulären Erkrankungen (Cardiovascular Diseases, CVDs) (Wallner et al., 2013; Wagner et al., 2015).

Angeichts der weltweit zunehmenden Belastung nichtübertragbarer Erkrankungen (Non-Communicable Diseases, NCDs), darunter T2DM und CVDs, rückt die Identifikation potenzieller protektiver Faktoren verstärkt in den Fokus wissenschaftlicher Aufmerksamkeit (WHO, 2024). Modifizierbare Lebensstilfaktoren wie Ernährungsweise, das Ausmaß körperlicher Aktivität und der Konsum von Genussmitteln wie Alkohol und Tabak gelten als zentrale Determinanten der metabolischen Gesundheit (WHO, 2021). Darüber hinaus beeinflusst die subjektive Lebensqualität, die laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) physische, psychische, soziale und umweltbezogene Dimensionen umfasst, maßgeblich gesundheitsbezogene Verhaltensweisen (WHO, 2012). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die bei Personen mit GS verbesserte metabolische Gesundheit ausschließlich auf die protektiven Effekte eines leicht erhöhten Bilirubinspiegels zurückzuführen ist

oder zusätzlich durch ein gesundheitsbewussteres Verhalten sowie eine höhere subjektive Lebensqualität innerhalb dieser Personengruppe bedingt sein könnte.

Die vorliegende Masterarbeit untersucht im Rahmen des FWF-Projekts „Bilirubin und metabolische Gesundheit“, welches unter der Leitung von Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner von Jänner 2023 bis Jänner 2026 läuft, in Form einer retrospektiven Datenanalyse potenzielle Unterschiede hinsichtlich des Ernährungs-, Bewegungs- und Genussmittelverhaltens sowie in der subjektiven Lebensqualität zwischen Personen mit GS und Kontrollpersonen mit Serumbilirubinwerten im physiologischen Referenzbereich. Ziel ist es, verhaltensbedingte Einflüsse von direkten metabolischen Effekten des Bilirubins abzugrenzen. Vor diesem Hintergrund wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hauptypothesen:

- WHO-Lebensqualität:
Die Lebensqualität (WHOQOL-BREF) unterscheidet sich zwischen Personen mit und ohne GS.
- Ernährungsverhalten:
Das Ernährungsverhalten unterscheidet sich zwischen Personen mit und ohne GS.
- Alkoholkonsum:
Der Alkoholkonsum unterscheidet sich zwischen Personen mit und ohne GS.
- Ehemaliges Rauchverhalten:
Das ehemalige Rauchverhalten unterscheidet sich zwischen Personen mit und ohne GS.
- Körperliche Aktivität:
Die körperliche Aktivität unterscheidet sich zwischen Personen mit und ohne GS.

Nebenhypothese:

- Metabolische Gesundheit:
Personen mit GS weisen günstigere metabolische Gesundheitsparameter auf als Kontrollpersonen mit physiologischen Bilirubinwerten.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Allgemeines zu Bilirubin

Bilirubin ist das wichtigste endogene Abbauprodukt des Hämstoffwechsels und zählt zu den zentralen Gallenfarbstoffen im menschlichen Körper. Der Großteil des Bilirubins, etwa 80 Prozent, wird durch den Abbau von Hämoglobin aus Erythrozyten im Retikuloendothelsystem (RES) gebildet, während die restlichen 20 Prozent aus einer unvollständigen Erythropoese im Knochenmark sowie aus dem Abbau anderer Häm-haltiger Proteine, darunter Myoglobine, Zytochrome und Katalasen, resultieren (Nocentini et al., 2022). Täglich werden etwa $4,4 \pm 0,7$ mg Bilirubin pro Kilogramm Körpergewicht neu gebildet, was einer durchschnittlichen De-novo-Produktion von rund 300 mg pro Tag entspricht (Vitek & Ostrow, 2009). Der physiologische Referenzbereich für Serumbilirubin wird in der Regel mit 5 bis 17 $\mu\text{mol/L}$ angegeben (entspricht etwa 0,3 bis 1 mg/dL) (Vitek & Tiribelli, 2021). Die Serumbilirubinkonzentrationen unterliegen dabei natürlichen Schwankungen, die durch Faktoren wie Alter, Geschlecht und genetischen Polymorphismen beeinflusst werden. Darüber hinaus können auch externe Einflüsse, wie Rauchen, Nahrungskarenz oder Drogenkonsum, die Bilirubinwerte modulieren (Vitek & Schwertner, 2007).

Physiologisch liegt der überwiegende Anteil des Bilirubins (ungefähr 90 Prozent) in unkonjugierter lipophiler Form vor und ist an Serumalbumin gebunden (Radu & Atsmon, 2001). Diese molekularen Eigenschaften lassen sich durch die chemische Struktur des Bilirubins erklären, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Aus chemischer Sicht handelt es sich bei Bilirubin um ein lineares Tetrapyrrol-Molekül, das aus zwei Dipyrrrol-Einheiten besteht, die über eine Methylenbrücke ($-\text{CH}_2-$) kovalent miteinander verbunden sind (Ostrow et al., 1994). Gallenfarbstoffe wie Bilirubin leiten sich strukturell von der Porphyrin-Familie ab (Wagner et al., 2015). Im menschlichen Organismus ist Bilirubin vorwiegend in Form des unkonjugierten Bilirubins vorhanden, das als IX α 4Z, 15-Z-Isomer vorliegt (Vitek & Ostrow, 2009). Diese einzigartige stereochemische Struktur beeinflusst maßgeblich die chemischen Eigenschaften des Moleküls (Fevery, 2008). Wie in Abbildung 1 dargestellt, tragen sowohl die beiden äußeren Pyrrolringe (A und D) als auch die beiden inneren (B und C) funktionelle Gruppen. Während die beiden äußeren Ringe hydrophile Lactam-Gruppen ($-\text{CO}-\text{NH}-$) enthalten, tragen die beiden inneren Pyrrolringe Propionsäure-Seitenketten ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$), deren Carboxylgruppen ($-\text{COOH}$) als Protonenspender fungieren können (Vitek & Ostrow, 2009). Unter physiologischen Bedingungen sind diese funktionellen Gruppen aber nicht nach außen gerichtet, sondern bilden im Inneren des Moleküls Wasserstoffbrückenbindungen aus, wodurch sich UCB in eine sogenannte „First-Fliesen-

Konformation“ faltet, wie es in Abbildung 2 ersichtlich ist. Diese internen Wasserstoffbrückenbindungen führen zu einer geringen Löslichkeit von UCB in wässriger Umgebung (Fevry, 2008).

Abbildung 1

Chemische Struktur von Bilirubin IX α (4Z,15Z-Isomer) (Vitek & Ostrow, 2009)

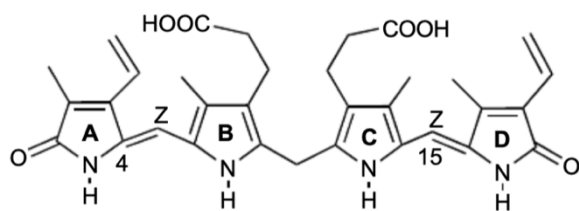
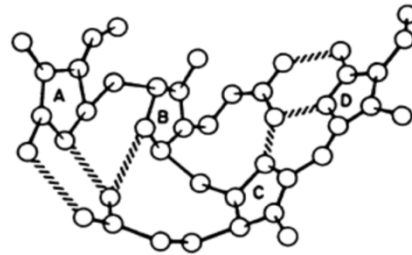


Abbildung 2

First-Fliesen-Konformation von Bilirubin IX α (Fevry, 2008)



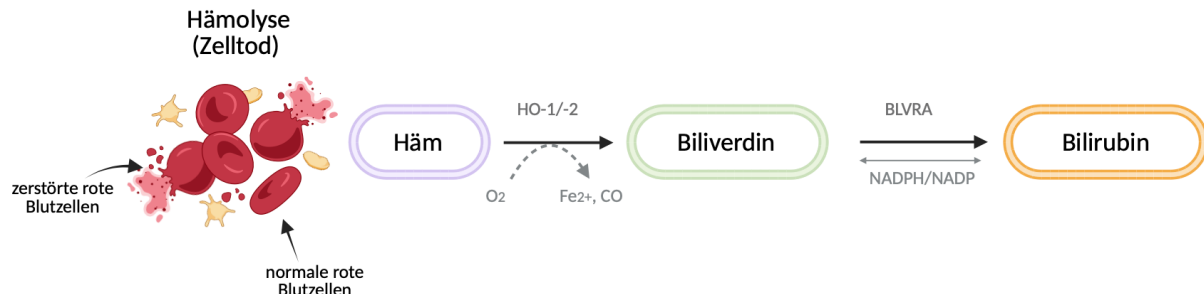
2.2 Bilirubinstoffwechsel

2.2.1 Häm-Abbau und enzymatische Prozesse

Der Ausgangspunkt des Bilirubinstoffwechsels ist der enzymatische Abbau des Häms, der über eine Reihe von farbigen Zwischenprodukten erfolgt. Die anfängliche dunkellila Färbung entsteht durch die Freisetzung von Häm aus roten Blutkörperchen, die grüne Färbung resultiert aus der Verstoffwechslung von Häm zu Biliverdin und letztendlich entsteht das orange-gelbe Gallenpigment Bilirubin, siehe Abbildung 3 (Bonnett et al., 1976; Canesin et al., 2020).

Abbildung 3

Enzymatische Umwandlung von Häm über Biliverdin zu Bilirubin (mod. nach Canesin et al., 2020; Wagner et al., 2018)



Katalysiert wird der Abbau von Häm durch das Schlüsselenzym Hämoxigenase (HO), welches im menschlichen Organismus vorwiegend in zwei Isoformen, HO-1 und HO-2, vertreten ist (Creeden et al., 2021). HO-1 wird hauptsächlich in Zellen des RES exprimiert und zählt zur Familie der „Hitzeschockproteine“ (Heat Shock Proteins, HSP 32), welche eine wichtige Schutzfunktion bei zellulären Stressreaktionen einnehmen. Außerdem ist HO-1 induzierbar und gilt als eines der am stärksten regulierbaren Enzyme im menschlichen Körper. Die Expression kann durch verschiedene endogene und exogene Faktoren darunter reaktive Sauerstoffspezies (ROS), bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), entzündliche Zytokine, Wachstumsfaktoren sowie durch eine gesteigerte Hämolyse, hochreguliert werden (Vitek et al., 2023). Im Gegensatz dazu ist HO-2 nicht induzierbar und wird dauerhaft im zentralen Nervensystem, Leber, Hoden und Darm exprimiert (Vitek und Ostrow, 2009). Die zentrale Funktion beider Hämoxigenase-Isoenzyme (HO-1 und HO-2) besteht in der oxidativen Spaltung von Häm (Ferriprotophyrin IX) zu Biliverdin IX α . Dieser enzymatische Prozess erfordert molekularen Sauerstoff (O_2) sowie Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) als Reduktionsäquivalent. Dabei wird Häm an der α -Methinbrücke katalytisch geöffnet und Eisen (Fe^{2+}), Kohlenmonoxid (CO) und das grüne Gallenpigment Biliverdin IX α freigesetzt. Im Anschluss wird Biliverdin durch das Enzym Biliverdin-Reduktase A (BLVRA) unter erneuter Verwendung von NADPH zu Bilirubin IX α reduziert (Ryter et al., 2006). Biliverdin und Bilirubin bilden einen reversiblen Redox-Zyklus mit antioxidativer Funktion, wobei Bilirubin nach Oxidation zu Biliverdin durch das Enzym BLVRA erneut reduziert werden kann (Vitek et al., 2023).

2.2.2 Transportmechanismen

Infolge der stark hydrophoben Eigenschaften wird UCB im Plasma an das Transportprotein Albumin gebunden und auf diese Weise zur Leber transportiert (Creeden et al., 2021). Die Aufnahme in

Hepatozyten erfolgt sowohl passiv durch Diffusion als auch aktiv über spezifische Transportmechanismen (Wagner et al., 2018). Die aktive Aufnahme wird hauptsächlich durch das „Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1“ (OATP1B1) vermittelt, welches an der sinusoidalen Membran der Hepatozyten lokalisiert ist (Bianco et al., 2022).

2.2.3 Konjugation in der Leber

Nach der Aufnahme in die Hepatozyten wird UCB im Zytoplasma durch spezifische Bindungsproteine stabilisiert und löslich gehalten. Besonders relevant sind dabei Protein Y (Ligandin, die α -Isoform der Glutathion-S-Transferase B) und Protein Z (das leberspezifische fettsäurebindende Protein, FABP1), welche das Pigment gezielt zum endoplasmatischen Retikulum (ER) transportieren (Bianco et al., 2022). Dort katalysiert das Enzym Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) die Konjugation von Bilirubin mit zwei Molekülen UDP-Glucuronsäure, eine ubiquitär vorkommende intrazelluläre Substanz, welche an körpereigene Substanzen sowie Fremdstoffe bindet und diese in eine wasserlösliche Form überführt (Radu & Atsmon, 2001). Im Zuge dieser Reaktion entstehen die ausscheidungsfähigen Konjugate Bilirubin-Monoglucuronid und Bilirubin-Diglucuronid (Seya et al., 2022).

2.2.4 Ausscheidung und Rückresorption

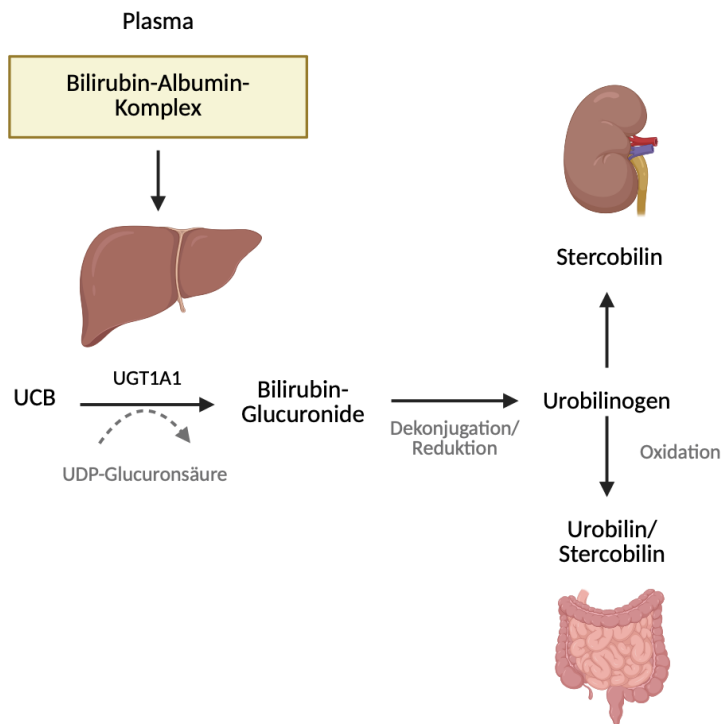
Die Leber ist das zentrale Organ für die Ausscheidung von Bilirubin. Konjugiertes Bilirubin (CB), wird aktiv durch das Adenosintriphosphat-abhängige (ATP-abhängige) „multidrug resistance-associated protein 2“ (MRP2) aus den Hepatozyten in die Gallenkanälchen sezerniert und anschließend mit der Galle über den Gallengang in den Zwölffingerdarm freigesetzt (Bulmer et al., 2013). Im Dünndarm werden die Bilirubin-Glucuronide durch bakterielle β -Glucuronidasen gespalten und durch Darmmikrobiota in die Abbauprodukte Urobilinogen und Stercobilin umgewandelt. Ein Teil des Urobilinogens wird wieder in den Blutkreislauf aufgenommen und gelangt über die Leber zurück in den Darm, während Stercobilin mit dem Stuhl ausgeschieden wird und dessen typische braune Farbe verleiht (Zhang et al., 2025).

Als sekundärer Ausscheidungsort für Bilirubin fungiert die Niere, insbesondere für konjugierte und oxidierte Bilirubinformen. Während UCB aufgrund seiner starken Bindung an Plasmaalbumin kaum glomerulär filtriert wird, kann es über OATPs aktiv in proximale Tubuluszellen aufgenommen werden. Dort kann es möglicherweise durch die Aktivität von UGT1A1 erneut konjugiert und anschließend entweder mit dem Urin ausgeschieden oder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden (Bulmer et al.,

2013). Urobilin, das oxidierte Abbauprodukt von CB, ist für die typische gelbliche Färbung des Urins verantwortlich (Wagner et al., 2015). Abbildung 4 veranschaulicht zusammenfassend den Transport, die Konjugation und Ausscheidung von Bilirubin.

Abbildung 4

Transport, Konjugation und Ausscheidung von Bilirubin (mod. nach Wagner et al., 2018)



2.3 Bilirubin als aktiver Metabolit

2.3.1 Pathophysiologische und klinische Relevanz der Hyperbilirubinämie

Erste Hinweise auf die systemische Relevanz von Bilirubin lieferten klinische Beobachtungen, die veränderte Bilirubinspiegel mit heterogenen klinischen Erscheinungsbildern in Verbindung brachten (Wagner et al., 2018). Störungen im Bilirubinstoffwechsel oder -transport können eine Erhöhung des UCB verursachen, etwa infolge einer gesteigerten Hämolyse oder einer reduzierten hepatischen Konjugationskapazität. Eine Zunahme des CB hingegen tritt häufig bei strukturellen oder funktionellen Beeinträchtigungen der Leberzellen oder bei Obstruktionen der Gallenwege auf (Nocentini et al., 2022). Die Beurteilung einer Hyperbilirubinämie erfolgt üblicherweise durch Messung der Gesamtbilirubin (TB) -konzentration im Blut. Primär erfolgt eine Einstufung des TB in dominierendes UCB (indirektes Bilirubin; IBIL) oder CB (direktes Bilirubin; DBIL) (Wagner et al., 2018).

Sehr hohe Konzentrationen von UCB im Serum ($> 150 \mu\text{mol}$) lösen bei Erwachsenen häufig Gelbsucht aus, ein Symptom, das häufig im Zusammenhang mit schweren Lebererkrankungen steht und sich durch eine Gelbfärbung von Haut und Skleren manifestiert. Bei Neugeborenen tritt eine andere Form der Gelbsucht auf, bei der extrem erhöhte Bilirubinwerte ($> 300 \mu\text{mol}$) neurotoxische Effekte verursachen und das Gehirn schädigen können. Obwohl UCB in hohen Konzentrationen toxisch ist, zeigen neuere Studien, dass leicht erhöhte Serumbilirubinspiegel, wie sie beim GS auftreten, gesundheitsfördernde Wirkungen entfalten können (Wagner et al., 2018).

2.3.2 Antioxidative und antiinflammatorische Effekte von Bilirubin

Ein vermehrter oxidativer Stress kann zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors „Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2“ (Nrf2) führen. Dieser bindet an antioxidative Response-Elemente (AREs) im Promotorbereich des HO-1 Gens, was dessen Expression steigert und damit die Bilirubinsynthese fördert (Zhang et al., 2025). Bilirubin selbst besitzt ein ausgeprägtes antioxidatives Potenzial, welches auf seine chemische Struktur mit konjugierten Doppelbindungen zurückzuführen ist. Diese ermöglicht die Abgabe von Wasserstoffatomen (H_2) und die Neutralisation freier Radikale im Körper (Wagner et al., 2018). So werden ROS und reaktive Stickstoffspezies (RNS) wie Lipid-Peroxyradikale ($\text{LOO}\cdot$), Superoxidanionen ($\text{O}_2^{\cdot-}$) und H_2O_2 neutralisiert und in nichtradikalische Produkte oder molekularen Sauerstoff (O_2) überführt (Esa & Liew, 2018; Stocker & Keaney, 2004). Durch das Übertragen von H_2 wird Bilirubin selbst zu Biliverdin oxidiert und kann im Anschluss durch das Enzym BLVR wieder zu Bilirubin reduziert werden (Stocker & Keaney, 2004; Creeden et al., 2021). Neben seiner direkten Radikalfängerfunktion trägt Bilirubin auch indirekt zu antioxidativen Abwehr bei, indem es die Expression weiterer antioxidativer Enzyme wie Superoxiddismutase (SOD), Katalase (CAT) und Glutathionperoxidase (GPx) in der Leber fördert (Zhang et al., 2025).

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Bilirubin beruhen unter anderem auf der Hemmung des „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“-Signalwegs (NF- κ B-Signalwegs) in Immunzellen wie Monozyten und Makrophagen. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion werden diese Zellen aktiviert und setzen proinflammatorische Zytokine einschließlich Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin- 1β (IL- 1β) und IL-6 frei, die zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der Entzündung beitragen. Im inaktiven Zustand ist der Transkriptionsfaktor NF- κ B an das inhibitorische Protein kappa B (I κ B) gebunden und verbleibt im Zytoplasma. Entzündliche Stimuli aktivieren den I κ B-Kinase-Komplex (IKK), welcher I κ B phosphoryliert und dessen Abbau einleitet. Dadurch wird NF- κ B freigesetzt, gelangt in den Zellkern und induziert die Expression weiterer Entzündungsmediatoren. Bilirubin wirkt in diesem Signalweg hemmend, indem es die Aktivität von IKK reduziert und somit den Abbau von I κ B

verhindert. Dadurch bleibt NF- κ B im Zytoplasma inaktiv, was eine verminderte Expression entzündungsfördernder Zytokine und eine Abschwächung der inflammatorischen Antwort zur Folge hat (Zhang et al., 2025).

2.3.3 Hormonähnliche Wirkung von Bilirubin: Aktivierung von PPAR α

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass Bilirubin über seine antioxidativen und antiinflammatorischen Effekte hinaus als hormonähnliches Signalmolekül wirken kann. So konnte gezeigt werden, dass Bilirubin direkt an PPAR α bindet und dadurch Gene aktiviert, die an der β -Oxidation von Fettsäuren beteiligt sind (Hinds et al., 2017). Bilirubin übt seine PPAR α vermittelten metabolischen Wirkungen sowohl in Hepatozyten als auch in Adipozyten aus (Adin, 2021).

In Hepatozyten stellt PPAR α die vorherrschende Isoform der PPAR-Familie dar und spielt als Ligand-aktivierter Transkriptionsfaktor eine wichtige Rolle bei der Regulation zahlreicher metabolischer Prozesse. Dazu gehören beispielsweise die Synthese, der Abbau und Transport von Fettsäuren, die Ketogenese während des Fastens sowie die Gluconeogenese aus Glycerin. Außerdem ist PPAR α an der Regulation der Autophagie beteiligt und induziert in Phasen des Fastens die Expression des Fibroblasten Wachstumsfaktors 21 (FGF21). Dieser übernimmt als endokrines Hormon diverse stoffwechselrelevante Funktionen (Montagner et al., 2016).

Durch die Bindung von Bilirubin an PPAR α wird die Expression von Genen wie Carnitinpalmitoyltransferase 1 (Cpt-1), Uncoupling Protein 1 (UCP-1) und Beta-3-Adrenorezeptor (Adrb3) gesteigert, was mit einer Zunahme der Mitochondrienzahl einhergehen kann. Diese Veränderungen fördern die β -Oxidation von Fettsäuren und tragen so zur Reduktion intrazellulärer Lipidansammlungen bei (Creeden et al., 2021).

2.3.4 Bilirubin und die Aktivierung von AMPK

Ein weiterer molekularer Mechanismus, über den Bilirubin seine potenziell protektive Wirkung entfalten kann, betrifft die Modulation zellulärer Energieregulatoren wie die Adenosin monophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK). AMPK ist ein wichtiges Regulationsenzym aus der Familie der Metaboliten-Sensor-Protein-Kinasen, indem es als zentraler Sensor des zellulären Energiehaushaltes fungiert. Durch das Absinken intrazellulärer ATP-Konzentrationen und gleichzeitigem Anstieg von AMP und (Adenosindiphosphat) ADP, wird AMPK aktiviert. In Reaktion darauf hemmt AMPK energieverbrauchende, anabole Prozesse wie die Lipogenese, Gluconeogenese sowie die Synthese von

Cholesterin und Proteinen. Gleichzeitig stimuliert sie katabole, energieliefernde Prozesse wie die Glykolyse, Fettsäureoxidation (FAO) und Glukoseaufnahme in die Zellen. Ein weiterer Effekt von AMPK ist die indirekte Aktivierung von PPARs über die Phosphorylierung von Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma Coactivator-1 α (PgC-1 α). PgC-1 α spielt als Transkriptions-Coaktivator eine Rolle in der Regulation des oxidativen Stoffwechsels, der mitochondrialen Biogenese sowie der Thermogenese in braunem Fettgewebe. Über diesen Mechanismus kann AMPK auch auf die Aktivität der nukleären Rezeptoren PPAR α und PPAR γ einwirken, die für den Lipid- und Glukosestoffwechsel von zentraler Bedeutung sind. Auch therapeutisch ist dieser Regulationsmechanismus maßgebend, da Metformin, ein etabliertes orales Antidiabetikum, einen Großteil seiner Wirkung über die Aktivierung von AMPK entfaltet (Mölzer et al., 2016).

2.4 Gilbert-Syndrom / Morbus Meulengracht

Die Erstbeschreibung des GS erfolgte 1901 durch Augustin Gilbert und Pierre Lereboullet, die es als „La cholemie simple familiale“ bezeichneten (Radu & Atsmon, 2001). Sie charakterisierten es als eine chronisch verlaufende, gutartige Form des Ikterus, die nicht auf eine gesteigerte Hämolyse zurückzuführen ist. Im Jahr 1939 griff Meulengracht das Krankheitsbild erneut auf und veröffentlichte eine Studie unter dem Titel „Icterus intermittens juvenils“. Im deutschsprachigen Raum ist das Syndrom daher auch als „Morbus Meulengracht“ bekannt (Fretzayas et al., 2012).

In der aktuellen Forschung wird unter dem GS eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung verstanden, die durch eine verminderte Aktivität der UGT1A1 charakterisiert ist (Hana et al., 2021). Diese Enzymaktivität ist bei Betroffenen auf etwa 30 Prozent des physiologischen Niveaus reduziert, was zu einer eingeschränkten Konjugation des UCBs in der Leber führt. Die Folge ist eine verringerte hepatische Ausscheidung von Bilirubin über die Galle und eine damit verbundene chronisch leicht erhöhte Serumkonzentration von UCB. Die häufigste genetische Ursache ist ein Polymorphismus im Promotorbereich des UGT1A1-Gens. Dabei handelt es sich um eine Verlängerung des TA-Repeats in der TATA-Box von sechs auf sieben Wiederholungen (A(TA)₇TAA), bekannt als UGT1A1*28, die mit einer verringerten Transkription der UGT1A1-mRNA einhergeht (Fretzayas et al., 2012). Während die Wildtyp-Variante A(TA)₆TAA als funktionell gilt, ist die UGT1A1*28-Variante mit den typischen Merkmalen des GS assoziiert. Insgesamt sind mittlerweile über 110 Varianten des UGT1A1-Gens bekannt, die sowohl in der Promotorregion als auch in kodierenden Abschnitten auftreten und ethnisch unterschiedlich verteilt sind (Ivanov & Semenova, 2021).

Die Pathophysiologie der Hyperbilirubinämie beim GS ist komplex und umfasst neben der eingeschränkten Enzymaktivität weitere genetisch modulierte Prozesse. Dazu gehören eine gesteigerte Bilirubinproduktion, Veränderungen in der hepatischen Aufnahme, eine verminderte Glukuronidierung sowie ein gestörter Transport von Bilirubin. Betroffene Personen weisen sowohl eine erhöhte Bildung von Bilirubin in der Leber als auch im blutbildenden System auf. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass bei Betroffenen die Häm-Produktion in der Leber erhöht ist und es gelegentlich zu einem beschleunigten Abbau roter Blutkörperchen kommt (Silva et al., 2025).

Klinisch manifestiert sich GS durch eine persistierende, nicht konjugierte Hyperbilirubinämie mit Serumkonzentrationen von 17,1 – 80 $\mu\text{mol/L}$ (Bulmer et al., 2018), bei gleichzeitig normalen Konzentrationen an Lebertransaminasen (ALT, AST, GGTP, ALP), Markern der Gallenfunktion sowie Anzahl roter Blutkörperchen (Goluch et al., 2024). Erkannt wird GS häufig erst zufällig im Erwachsenenalter, etwa im Rahmen von Routineuntersuchungen oder im Zusammenhang mit externen Belastungsfaktoren (Monaghan et al., 1996). Eine vollständige Diagnose erfolgt nach wiederholten Serumbilirubinmessungen über einen Zeitraum von 12 – 24 Monaten, bei denen eine anhaltende leichte Erhöhung der UCB-Konzentrationen bei gleichzeitig stabilen Leberenzymen nachweisbar ist (Goluch et al., 2024).

2.5 Metabolische Gesundheit: Genetische Schutzfaktoren und Lebensstil

Die metabolische Gesundheit umfasst ein komplexes Zusammenspiel physiologischer Prozesse, die für die langfristige Aufrechterhaltung des Energiehaushalts, der Blutzuckerregulation, des Lipidstoffwechsels und der Regulation von Entzündungsreaktionen essenziell sind. Insbesondere der Energiestoffwechsel ist von zentraler Bedeutung, da Störungen in diesem Bereich häufig den Ausgangspunkt für metabolische Dysfunktionen darstellen (Liu et al., 2025). Metabolische Veränderungen wie Hypertonie, Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25$), Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$), erhöhte Nüchternplasmaglukose sowie Dyslipidämien gelten als bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung und Progression von NCDs wie CVDs und T2DM (WHO, 2024). Dabei ist hervorzuheben, dass der BMI allein keine ausreichende Aussagekraft über den Zustand der metabolischen Gesundheit besitzt. Vielmehr muss die Fettverteilung im Körper berücksichtigt werden. Das viszerale Fettgewebe (visceral adipose tissue, VAT), welches die inneren Organe umgibt, spielt in diesem Kontext eine besonders wichtige Rolle. Selbst bei einem BMI im Normalbereich (18,5 – 24,9 kg/m^2) kann ein erhöhter Anteil an VAT mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiometabolische Erkrankungen einhergehen (Stefan & Schulze, 2023). Aufgrund seiner hohen metabolischen Aktivität fördert das VAT die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, die chronische Entzündungsprozesse induzieren können, welche

maßgeblich an der Pathogenese von NCDs beteiligt sind (Saad et al., 2022). Als gängiger diagnostischer Marker für abdominale Adipositas dient das Taillen-Hüft-Verhältnis (waist-to-hip-ratio, WHR) (Stefan & Schulze, 2023). Neben grundlegenden physiologischen Prozessen, welche die metabolische Gesundheit bestimmen, gelten sowohl genetische Schutzfaktoren als auch der Lebensstil als zentrale Einflussgrößen. Im Folgenden werden GS als genetischer Schutzfaktor sowie der Einfluss des Lebensstils auf die metabolische Gesundheit näher betrachtet.

2.5.1 Genetische Schutzfaktoren: Gilbert-Syndrom

Personen mit diagnostiziertem GS weisen ein vermindertes Risiko für NCDs auf. Ein Anstieg des Serumbilirubins um 1 $\mu\text{mol/L}$ senkt das Risiko von CVDs um etwa 6,5 Prozent. Bilirubin besitzt antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften, was sich in einer verminderten Lipid- und Proteinoxidation sowie geringeren Konzentrationen atherogener Marker wie LDL-Cholesterin, Triglyzeriden (TG) und Gesamtcholesterin (TC) äußert. Darüber hinaus wurde ein leicht erhöhter Serumbilirubinspiegel mit einem verringerten Risiko für T2DM, dem metabolischen Syndrom und Adipositas in Verbindung gebracht (Silva et al., 2025). Aktuelle Studien liefern zunehmend Evidenz für die protektiven Effekte leicht erhöhter Bilirubinspiegel im Zusammenhang mit GS.

A) Antioxidatives und antiinflammatorisches Potenzial

GS ist mit reduziertem oxidativem Stress assoziiert, was sich positiv auf die endotheliale Funktion auswirkt. In der Studie von Maruhashi et al. (2012) wurden 108 junge Männer mit GS ohne kardiovaskulären Risikofaktoren mit altersgleichen gesunden Kontrollpersonen verglichen. Probanden mit GS zeigten signifikant niedrigere Konzentrationen von Malondialdehyd-modifiziertem-LDL (MDA-LDL) sowie eine geringere renale Ausscheidung von 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin (8-OHdG), beides etablierte Marker für oxidativen Stress. Gleichzeitig war bei dieser Gruppe eine verbesserte durchflussvermittelte Vasodilatation (FDM) messbar, was auf eine bessere endothelabhängige Gefäßfunktion hinweist. Die in Abbildung 5 dargestellten Ergebnisse verdeutlichen den potenziellen protektiven Effekt von Bilirubin auf oxidativen Stress und die vaskuläre Gesundheit.

Abbildung 5

Zusammenhänge zwischen Bilirubin, oxidativem Stress und der durchflussvermittelten Vasodilatation (FMD)

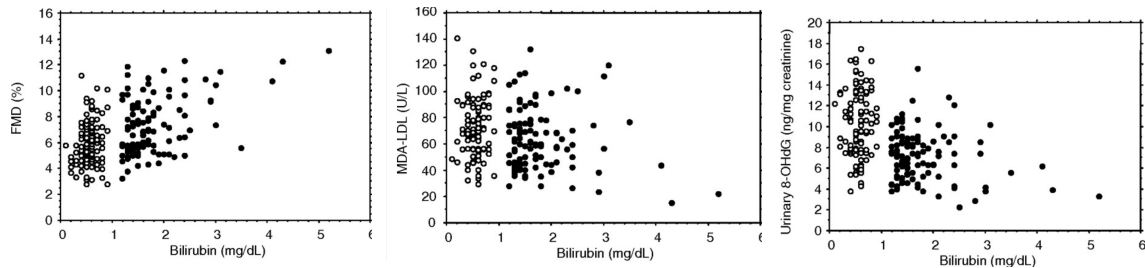


Abbildung 4 zeigt ein Streudiagramm mit signifikanter Korrelation bei jungen Männern mit GS (gefüllte Kreise), jedoch nicht bei Kontrollpersonen (offene Kreise). Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen FMD ($r = 0,44$; $p < 0,001$), MDA-LDL ($r = -0,30$; $p = 0,04$), 8-OHdG ($r = -0,21$, $p = 0,02$)

Wagner et al. (2021) analysierten in einer sekundären Auswertung zweier Fall-Kontroll-Studien eine Kohorte von 238 geschlechts- und altersgematchten Personen (119 mit GS, 119 gesunde Kontrollen), um den Zusammenhang zwischen UCB und oxidativem Stress weiter zu untersuchen. Erfasst wurden verschiedene Biomarker der Lipid- und Proteinoxidation sowie weitere Marker oxidativen Stresses, um potenziell protektive Effekte bei Personen mit GS zu identifizieren. Probanden mit GS zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Gesamtoxidationskapazität auf, gemessen an FRAP-Werten (+ 37 %), was auf eine gesteigerte Resistenz gegenüber ROS im Plasma hindeutet. Zusätzlich wiesen Probanden der GS-Gruppe signifikant niedrigere Konzentrationen inflammatorischer Marker auf, darunter hs-CRP, IL-6 und IL-1 β . Auch die Ruheherzfrequenz und der BMI waren bei diesen Personen signifikant reduziert. Obwohl nicht alle untersuchten Parameter des oxidativen Stresses, darunter MDA und oxidiertes-LDL, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, wurden dennoch relevante Veränderungen festgestellt. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass GS eine schützende Rolle bei Erkrankungen mit Beteiligung von oxidativem Stress einnehmen kann.

B) Lipidprofil und FAO

Breimer et al. (1995) gehörten zu den ersten Forschergruppen, die den Zusammenhang zwischen dem Bilirubinspiegel und dem Lipidprofil in einer Kohorte von 7.685 britischen Männern mittleren Alters untersuchten. Sie fanden heraus, dass höhere Bilirubinkonzentrationen im Serum mit verbesserten Biomarkern des Lipidstoffwechsels assoziiert waren. Personen mit leicht erhöhtem

Bilirubin wiesen niedrigere TC-Werte sowie einen höheren HDL-Cholesterinspiegel auf (Breimer et al., 1995). Diese Befunde wurden durch mehrere Folgestudien bestätigt, die konsistente inverse Korrelationen zwischen Bilirubin und Gesamt- bzw. Nicht-HDL-Cholesterin sowie positive Zusammenhänge mit HDL-Konzentrationen berichteten (Choi et al., 2013; McArdle et al., 2012).

In einer aktuellen Studie von Hana et al. (2021) wurden die beschriebenen Zusammenhänge weiter untersucht, indem das serumbasierte Metabolomprofil von 56 Personen mit diagnostiziertem GS mittels nuklearmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) analysiert und mit dem von 56 alters- und geschlechtsabgestimmten gesunden Kontrollpersonen verglichen wurde. Ziel war es, potenzielle metabolische Besonderheiten bei GS-Trägern zu identifizieren und deren Relevanz für den Lipid- und Energiestoffwechsel sowie mögliche protektive Effekte im Hinblick auf metabolische Erkrankungen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass Personen mit GS signifikant erhöhte Konzentrationen von Biomarkern des Fettstoffwechsels aufwiesen, darunter Acetylcarnitin (+ 20 %) sowie die Ketonkörper 3-Hydroxybuttersäure (+ 132 %), Acetoacetat (+ 95 %) und Aceton (+ 46 %). Diese Befunde deuten auf eine gesteigerte β -Oxidation von FAO und auf eine intensivierte hepatische Ketogenese hin. Auf molekularer Ebene zeigte sich bei GS-Trägern im Vergleich zur Kontrollgruppe eine gesteigerte Aktivität zentralerer Regulatoren des Energiestoffwechsels, darunter AMPK (+ 59 %) und PPAR α (+ 37 %). Ergänzend dazu wiesen GS-Probanden im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine signifikant geringere Fettmasse (FM, -13 %, $p = 0,024$), einen niedrigeren BMI (-10 %, $p = 0,001$) sowie günstigere Lipidparameter, darunter niedrigere Triglyceride (TG; -20 %, $p = 0,007$), LDL-Cholesterin (-12 %, $p = 0,048$) und ein reduziertes LDL/HDL-Verhältnis (-18 %, $p = 0,046$) auf.

C) BMI und Körperzusammensetzung

Andersson et al. (2009) untersuchten im Rahmen der Sibutramin Cardiovascular Outcome Study (SCOUT) den Einfluss eines kurzfristigen Gewichtsverlusts auf die TB-Konzentration bei übergewichtigen oder adipösen Probanden mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Zur Gewichtsreduktion erhielten 10.742 Patienten während einer vierwöchigen Einführungsphase täglich 10 mg Sibutramin in Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsinterventionen. Zu Studienbeginn lagen die Bilirubinkonzentrationen in allen Gruppen auf einem vergleichbarem Niveau von ca. 11 $\mu\text{mol/L}$. Im Verlauf der Studie stiegen die Bilirubinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Gewichtsreduktion linear an. Dieser Effekt war bei männlichen Teilnehmern signifikant stärker ausgeprägt als bei weiblichen. Eine Gewichtsabnahme von 1 Prozent war mit einem durchschnittlichen Anstieg des Bilirubinspiegels um 0,21 $\mu\text{mol/L}$ bei Männern und 0,11 $\mu\text{mol/L}$ bei Frauen assoziiert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bereits ein

kurzfristiger Gewichtsverlust zu einem signifikanten Anstieg der Bilirubinkonzentration im physiologischen Bereich führen kann, wobei dieser Effekt geschlechtsspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Ergänzend zeigte die Fall-Kontroll-Studie von Khoei et al. (2018), dass ein moderat erhöhter Spiegel an UCB bei Personen mit GS mit einer geringeren Neigung zur Gewichtszunahme im späteren Leben assoziiert war. Die Studie umfasste 248 Teilnehmende, darunter 124 GS-Probanden (mittlerer UCB-Spiegel: $30,7 \mu\text{mol/L}$) und 124 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen ($8,77 \mu\text{mol/L}$). In der Gesamtstichprobe zeigten sich negative Korrelationen zwischen UCB und dem BMI ($r = -0,268$; $p < 0,001$), Hüftumfang (HC; $r = -0,249$; $p < 0,01$) sowie der Fettmasse (FM; $r = -0,226$; $p < 0,05$). Auch die meisten Lipidparameter waren invers mit dem UCB-Spiegel assoziiert ($p < 0,01$), mit Ausnahme des HDL-Cholesterins. Besonders aufschlussreich war die altersspezifische Auswertung. Bei Teilnehmenden unter 35 Jahren zeigte sich lediglich ein leichter, aber dennoch signifikanter Unterschied im BMI zwischen GS-Probanden und Kontrollen ($22,5$ vs. $23,5 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,05$). Deutlich ausgeprägter war der Unterschied bei Probanden ab 35 Jahren ($23,8$ vs. $27,2 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$). Auch der Körperfettanteil war bei älteren Probanden mit GS signifikant niedriger ($21,8 \%$ vs. $29,3 \%$; $p < 0,01$). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Personen mit GS eine metabolisch günstigere Körperzusammensetzung aufweisen als alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen, insbesondere im Hinblick auf einen niedrigeren BMI, wobei sich dieser Unterschied mit zunehmendem Alter deutlich verstärkt.

D) Einfluss auf Energiestoffwechsel und Typ-2-Diabetes

Mehrere klinische und epidemiologische Studien deuten auf einen schützenden Zusammenhang zwischen moderat erhöhtem Serumbilirubin und der Entstehung von T2DM hin. In der prospektiven Kohortenstudie von Kwon et al. (2018) wurde dieser Zusammenhang bei 8.650 südkoreanischen Erwachsenen im Alter von 40 bis 49 Jahren untersucht. Die Teilnehmenden wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 8,4 Jahren beobachtet und geschlechtsspezifisch in drei Quartile basierend auf dem Bilirubinspiegel eingeteilt. Innerhalb der Nachbeobachtung entwickelte sich bei 786 Personen (9,1 %) ein manifester Diabetes. Die Quartilsgruppe mit dem höchsten Bilirubin zeigte eine signifikant geringere Inzidenz von T2DM, auch nach Adjustierung für mögliche Störgrößen. Diese protektive Assoziation war besonders ausgeprägt bei Personen mit bereits gestörter Glukosetoleranz oder erhöhter Nüchtern glukose, was auf ein präventives Potenzial von Bilirubin bei der Diabetesentstehung hinweist.

Funktionelle Daten aus der Humanstudie von Mölzer et al. (2016) stützen diese Beobachtungen. Untersucht wurden 120 gesunde, nüchterne Probanden, die alters- und geschlechtsabhängig jeweils auf GS- und Kontrollgruppe verteilt wurden. Mittels intrazellulärer Flusszytometrie wurden Stoffwechselmarker in peripheren Blutmononukleären Zellen (PBMCs) analysiert. Die GS-Gruppe wies signifikant erhöhte Konzentrationen von phosphoryliertem AMPK $\alpha1/\alpha2$ sowie der nachgeschalteten Transkriptionsfaktoren pPPAR α , pPPAR γ und PGC1 α ($p < 0,001$) in PBMCs im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Zusätzlich zeigten sich in der GS-Gruppe signifikant niedrigere Werte für Nüchternplasmaglukose ($p = 0,004$), Insulin ($p = 0,001$) und C-Peptid ($p = 0,004$), was insgesamt auf eine verbesserte Insulinsensitivität und eine effizientere Glukoseverwertung hinweist. Ergänzend wurde ein signifikant niedrigerer BMI ($p = 0,001$) sowie ein reduzierter Triglyceridspiegel ($p = 0,045$) festgestellt.

Die Diabetes Heart Study (DHS) lieferte genetische Hinweise darauf, dass der Bilirubin Metabolismus eine wichtige Rolle für den Energiestoffwechsel und das Risiko für T2DM spielen könnte. Im Rahmen dieser familienbasierten Kohortenstudie, untersuchte eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) von Cox et al. (2013) genetische Varianten im UGT1A-Gencluster in einer Stichprobe von 1.220 Teilnehmenden. Dabei wurden 18 SNPs identifiziert, die signifikant mit erhöhten Bilirubinkonzentrationen assoziiert waren. Darüber hinaus fanden sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Varianten und der Gesamtmortalität bei T2DM, was auf eine mutmaßliche Rolle UGT1A-assoziiierter Polymorphismen beim Krankheitsverlauf hindeutet

Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass sowohl endogene Bilirubinwerte als auch die zugrundeliegenden genetischen und enzymatischen Mechanismen eine wichtige Rolle bei der Modulation der Blutzuckerregulation und der Prävention von T2DM spielen könnten.

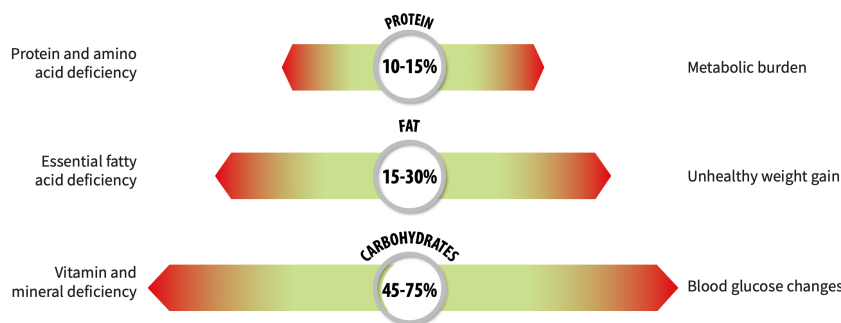
2.5.2 Lebensstilfaktoren

Ungünstige Lebensstilfaktoren wie eine unausgewogene Ernährung, der Konsum von Alkohol und Tabak sowie Bewegungsmangel begünstigen die Entwicklung metabolischer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Adipositas, welche eine wesentliche Grundlage für das Auftreten NCDs im Lebensverlauf darstellen (WHO, 2024). Darüber hinaus beeinträchtigen sie die subjektive Lebensqualität.

Eine ausgewogene, bedarfsgerechte und vielfältige Ernährung stellt einen zentralen Bestandteil eines gesundheitsförderlichen Lebensstils dar und spielt eine wesentliche Rolle in der Prävention ernährungsassoziierter Erkrankungen (WHO, 2010). Wie Abbildung 6 veranschaulicht, kann sowohl eine zu hohe als auch eine zu niedrige Energiezufuhr aus Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten negative gesundheitliche Folgen haben (FAO & WHO, 2024).

Abbildung 6

Makronährstoffverteilung einer gesunden Ernährung (FAO & WHO, 2024)



Note: The values in the centre of this schematic represent optimal ranges of macronutrient intake for adults (as a percentage of total daily calories consumed). The conditions on either side may result from consuming diets that contain macronutrient intakes outside these ranges. For references, please see Table 1.

Die Werte in der Mitte der Balken stellen die Referenzbereiche der Makronährstoffaufnahme für Erwachsene dar (als Prozentsatz der täglichen Gesamtenergieaufnahme).

Zahlreiche Studien belegen, dass Ernährungsformen mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren, Ballaststoffen, Antioxidantien und entzündungshemmenden bioaktiven Substanzen mit einer deutlichen Verbesserung metabolischer Parameter, darunter der glykämischen Kontrolle (z.B. HbA1c, Nüchternblutzucker), dem Lipidprofil und dem Blutdruck, assoziiert sind. Gleichzeitig wird oxidativer Stress reduziert, wodurch Entzündungsprozessen im Körper entgegengewirkt wird (Berisha et al., 2025). Ein vielfach untersuchtes Beispiel für eine gesundheitsförderliche Ernährungsweise ist die Mittelmeerernährung, die sich durch reichlich Obst und Gemüse, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte, Nüsse und Olivenöl sowie einem moderaten Fisch- und Fleischkonsum auszeichnet. Studien zeigen, dass die Mittelmeerernährung mit einer signifikanten Reduktion von Entzündungsmarkern (z.B. IL-6 und hs-CRP), einer Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren und einer verminderten Gesamt- und Herz-Kreislauf-Mortalität verbunden ist. Zudem weist diese positive Effekte auf die glykämische Kontrolle und die kognitive Gesundheit auf (Santos, 2022).

Neben der Ernährung trägt eine regelmäßige körperliche Aktivität, beispielsweise in Form von Gehen, Radfahren oder Tanzen, maßgeblich zur Erhaltung und Förderung der Gesundheit bei. Sie kann unter anderem das Risiko für CVDs und T2DM reduzieren sowie die Gewichtskontrolle und das psychische

Wohlbefinden positiv beeinflussen (WHO, 2010). Regelmäßige körperliche Aktivität beeinflusst den Lipidstoffwechsel positiv, indem sie die Aktivität von Enzymen der mitochondrialen β -Oxidation steigert, dem zentralen Prozess der Fettsäureverwertung (Vieira-Lara & Bakker, 2024). Gleichzeitig verbessert sie die Insulinsensitivität, was wesentlich zur Senkung des Risikos für metabolische Erkrankungen beiträgt (Berisha et al., 2025). Durch eine gesteigerte körperliche Aktivität wird der ATP-Verbrauch in der Zelle erhöht und das wiederum führt zur Aktivierung von AMPK. Diese fördert die Translokation des Glukosetransporters GLUT4 an die Zellmembran, wodurch die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle erhöht wird (Vieira-Lara & Bakker, 2024).

Darüber hinaus stehen der Verzicht auf Tabak, ein moderater Alkoholkonsum sowie ein Körpergewicht im Referenzbereich des BMIs ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) mit einem verringerten Risiko kardiometabolischer Erkrankungen und einer erhöhten Lebenserwartung in Verbindung (Loef & Walach, 2012).

Vor diesem Hintergrund empfiehlt die Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung (SGE) im Rahmen der D-A-CH-Referenzwerte eine vollwertige und pflanzenbetonte Ernährungsweise. Diese zeichnet sich durch einen hohen Verzehr von Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten sowie die bevorzugte Verwendung von pflanzlichen Ölen mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren aus. Kohlenhydrate sollen mehr als 50 Prozent der Gesamtenergiezufuhr ausmachen, während der Richtwert für die Fettzufuhr bei 30 Energieprozent liegt. Die empfohlene tägliche Proteinzufuhr beträgt für Erwachsene im Alter von 19 bis 65 Jahren $0,8 \text{ g}$ pro Kilogramm Körpergewicht (DGE, ÖGE, SGE, 2020). Basierend auf den Empfehlungen der WHO sollte die Zufuhr von freiem Zucker möglichst gering gehalten werden und 10 Prozent der Gesamtenergiezufuhr nicht überschreiten. Ebenso wird empfohlen, die tägliche Salzaufnahme auf weniger als 5 Gramm zu begrenzen und bevorzugt jodiertes Speisesalz zu verwenden (FAO&WHO, 2024).

Außerdem wird Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren empfohlen, pro Woche mindestens 150 bis 300 Minuten körperliche Aktivität mittlerer Intensität oder 75 bis 150 Minuten höherer Intensität durchzuführen, ergänzt durch muskelkräftigende Übungen mindestens an zwei Tagen pro Woche (WHO, 2021).

Die subjektive Lebensqualität, definiert durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebensumstände im kulturellen, sozialen und persönlichen Kontext, beeinflusst ebenfalls gesundheitsbezogenes Verhalten (WHO, 2012). Menschen mit einer höher

wahrgenommenen Lebensqualität zeigen tendenziell ein gesünderes Verhalten, etwa in Form einer ausgewogenen Ernährung, körperlicher Aktivität und Stressreduktion, was sich wiederum positiv auf die metabolische Gesundheit auswirken kann (WHO, 2010). Die Längsschnittstudie von Boehm et al. (2016) zeigte, dass eine höhere Lebenszufriedenheit mit einem geringeren Risiko für kardiometabolische Erkrankungen einher geht. Dieser Zusammenhang wurde teilweise durch gesundheitsförderliches Verhalten vermittelt und unterstreicht damit die Bedeutung subjektiver Lebensqualität für die Prävention solcher Erkrankungen.

3 Material und Methoden

3.1 Datenbasis

Für die vorliegende Analyse wurden Daten einer bestehenden Studienpopulation verwendet, die ursprünglich für eine Fall-Kontroll-Studie im Rahmen des vom FWF-geförderten Forschungsprojekts vorgesehen waren. Die Studie wurde von März 2023 bis Januar 2024 durchgeführt. Im Zuge dieser Untersuchung wurden in die Fallgruppe Personen mit diagnostiziertem GS aufgenommen, während die Kontrollgruppe aus Probanden mit Serumbilirubinwerten im physiologischen Referenzbereich bestand. Insgesamt umfasste die Studie 82 Personen, von denen jeweils 41 der Fall- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Zur Erhöhung der Vergleichbarkeit, erfolgte ein Matching nach Geschlecht und Alter (± 2 Jahre). Zudem wurde bei der Zusammensetzung beider Gruppen darauf geachtet, dass jeweils 50 Prozent der Teilnehmenden jünger als 35 Jahre und 50 Prozent 35 Jahre oder älter waren, um eine ausgewogene Altersverteilung zu gewährleisten.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Einschlusskriterien

An der Studie konnten freiwillig Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 65 Jahren teilnehmen. Voraussetzung war, dass die Leberfunktionswerte die obere Referenzgrenze nicht mehr als um das Doppelte überschritten. Darüber hinaus sollten die Teilnehmenden im Durchschnitt etwa zweimal pro Woche hobbymäßig sportlich aktiv sein. Die Gruppe der GS-Fälle, zeichnete sich durch eine TB-Konzentration im Blut von über 1,2 mg/dL (20,4 μ mol/L) und einer UCB-Konzentration von über 1 mg/dL (17,1 μ mol/L) aus. Die Kontrollgruppe hingegen umfasste Personen ohne GS, deren TB maximal 1,2 mg/dL (20,4 μ mol/L) und deren UCB maximal 1 mg/dL (17,1 μ mol/L) betrugen.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Personen mit regelmäßigem Tabakkonsum sowie solche mit chronischen Erkrankungen, insbesondere schwerwiegenden CVDs, diabetesbedingten Folgekomplikationen oder anderen metabolischen Störungen. Schwangere und Stillende sowie Personen mit Lebererkrankungen, einschließlich Hepatitis A und B, oder Nierenerkrankungen wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus durften keine aktiven Tumorerkrankungen vorliegen sowie Organtransplantationen. Ebenfalls führte ein instabiles Körpergewicht, das innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn nach Eigenaussage ± 5 kg schwankte, zum Studienausschluss.

3.3 Studienablauf

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über Öffentlichkeitskampagnen in sozialen Medien, persönliche Empfehlungen sowie über die Homepage der Universität Wien. Nach erfolgreicher Einschlussprüfung wurden alle Teilnehmenden zu drei individuell vereinbarten Präsenztagen im Studienzentrum (NuTraLab der Universität Wien) eingeladen.

Am ersten Studientag wurde eine medizinische Eingangsuntersuchung von einem Studienarzt durchgeführt. Dabei erfolgte die Entnahme einer venösen Blutprobe sowie einer Speichelprobe. Zur Standardisierung der metabolischen Ausgangsbedingungen wurden die Teilnehmenden gebeten, in den acht Stunden vor diesem Termin eine Nahrungskarenz einzuhalten. Basierend auf den erhobenen Bilirubinwerten im Blut, erfolgte im Anschluss die Zuteilung zu einer der beiden Studiengruppen.

Die beiden weiteren Studientermine dienten der Durchführung metabolischer Tests. An einem der beiden Tage wurde ein stufenweiser Belastungstest auf dem Fahrradergometer (Exercise Challenge, EX) zur Beurteilung der maximalen Fettverbrennung durchgeführt, am jeweils anderen Tag ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) zur Beurteilung der Glukoseverwertung. Zur weiteren Standardisierung der metabolischen Ausgangsbedingungen wurden die Teilnehmenden angewiesen, vor diesen Tests eine 12-stündige Nahrungskarenz einzuhalten und 48 Stunden zuvor auf intensive körperliche Aktivität zu verzichten. Die Entscheidung über die Teilnahme an einem oder beiden Tests, lag bei den Teilnehmenden, eine Teilnahme an beiden Testungen wurde jedoch bevorzugt. Am zweiten Studientag erfolgten zusätzlich anthropometrische Messungen zur Erhebung von Körpergröße, Körpergewicht und der Körperzusammensetzung.

An allen drei Untersuchungstagen erfolgte ergänzend eine Erhebung standardisierter Fragebögen durch die Teilnehmenden. Dazu zählten ein Food Frequency Questionnaire (FFQ) zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten, der „World Health Organization Quality of Life Brief“ (WHOQOL-BREF) zur Einschätzung der wahrgenommenen Lebensqualität sowie ein allgemeiner Lebensstilfragebogen zur Erhebung potenzieller Einflussfaktoren auf physiologische und metabolische Parameter.

Für den gesamten Studienzeitraum galten keine strikten Ernährungsvorgaben. Lediglich an den Tagen vor den metabolischen Belastungstests wurden die Teilnehmenden gebeten, auf stark kohlenhydrat- und zuckerhaltige Hauptmahlzeiten zu verzichten. Diese Vorgabe umfasste das Weglassen von Nudelgerichten (Lasagne, Spaghetti, Tortellini ...), Reisgerichten (Sushi, Risotto ...) sowie großen Mengen an Süßspeisen (Torten, Kuchen, Plundergebäck ...). Zusätzlich sollte ein übermäßiger Konsum

von Süßigkeiten und zuckerhaltigen Softdrinks weitgehend vermieden werden. Stattdessen wurden Hauptmahlzeiten wie beispielsweise Gemüse mit Fleisch und Reis als Beilage empfohlen. Darüber hinaus wurden die Teilnehmer ersucht, auf Alkohol und hohe Mengen an Koffein zu verzichten. Zur Überprüfung der Einhaltung der Ernährungsvorgaben an den Tagen vor den metabolischen Tests wurde jeweils ein 24-h-Recall von den Teilnehmenden eigenständig im Studienzentrum ausgefüllt. Die Erfassung diente anschließend, zusammen mit den erhobenen anthropometrischen Parametern wie Körpergröße und Körpergewicht, als Grundlage für die Berechnung des Grundumsatzes sowie der Energie- und Nährstoffzufuhr mithilfe der Nutritional-Software nut.s.

Alle Untersuchungen wurden von medizinischem Fachpersonal begleitet, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Der Zeitaufwand pro Studientermin variierte je nach Untersuchungsumfang zwischen 1 und 3,5 Stunden. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden sämtliche erhobenen Daten pseudonymisiert und mit einer individuellen Personen-ID versehen.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Erhebung von anthropometrischen Daten

Das Alter der Probanden wurde durch die Berechnung der Differenz zwischen dem Erhebungsdatum und dem individuellen Geburtsdatum ermittelt. Zur Bestimmung des Körpergewichts kam eine Körperwaage zum Einsatz. Die Körpergröße wurde mit einem Stadiometer gemessen. Auf Grundlage dieser Messwerte konnte der BMI berechnet werden, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern dividiert wurde. Der Taillenumfang (WC) und der Hüftumfang (HC) wurden ebenfalls mit einem Maßband gemessen und anhand der Gleichung $WHR = WC/HC$ berechnet. Die Zusammensetzung des Körpers wurde mithilfe der bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA), einer nicht-invasiven Gewebecharakterisierungstechnik, bestimmt. Diese Technik basiert auf der Messung des elektrischen Widerstands im Körper und ermöglicht eine detaillierte Schätzung der Körperzusammensetzung, einschließlich der Fettmasse (Fat Mass, FM), der fettfreien Masse (Fat-Free Mass, FFM) sowie der Skelettmuskelmasse (Skeletal Muscle Mass, SMM) (Bera, 2014).

3.4.2 Methoden zur Bestimmung des Bilirubins

Die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins wurde mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) bestimmt.

3.4.3 24-Stunden-Recall (24-h-Recall)

Der 24-h-Recall erfasst rückblickend den Lebensmittelkonsum der letzten 24 Stunden und dient z.B. der Kontrolle von Ernährungsvorgaben. Die Datenerhebung kann durch eigenständiges Ausfüllen sowie strukturiert durch ein geschultes Personal, anhand eines standardisierten Interviewleitfadens erfolgen oder alternativ digital wie beispielsweise mithilfe der Epic-Software. Neben der Art und Menge der verzehrten Lebensmittel kann auch die Zubereitungsart erfasst werden. Da das Ernährungsverhalten retrospektiv erhoben wird und nicht durch die Erhebung selbst beeinflusst wird, handelt es sich hierbei um eine nicht-reaktive Erhebungsmethode (Straßburg, 2010). Die Auswertung der erhobenen Daten zur Energie- und Nährstoffzufuhr kann über Nährwertdatenbanken wie über die nutritional Software nut.s erfolgen.

3.4.4 nutritional.software (nut.s)

Nut.s ist eine österreichische Software zur Berechnung von Energie- und Nährwerten, die speziell für ernährungswissenschaftliche Anwendungen entwickelt wurde. Die zugrunde liegende Nährwertdatenbank arbeitet mit dem Bundeslebensmittelschlüssel (BLS 3.02), einer der umfangreichsten Nährwertdatenbanken weltweit und wird zusätzlich mit der österreichischen Nährwerttabelle (ÖNWT), durch spezifische österreichische Lebensmittelbezeichnungen und Markennamen heimischer Hersteller, ergänzt. Darüber hinaus können mit nut.s Rezepte erstellt oder auf hinterlegte Rezepte zugegriffen werden. Die Software ermöglicht eine detaillierte Analyse der Nährstoffzufuhr auf Basis der eingegebenen Lebensmittelmengen unter Berücksichtigung der Zubereitungsart wie Kochen oder Braten (*nut.s - Programm zum Berechnen von Nährwerten und Allergenen*, 2024).

3.4.5 Food Frequency Questionnaire (FFQ, Verzehrshäufigkeitenfragebogen)

Ein FFQ ist ein retrospektives Erhebungsinstrument zur Erfassung der Verzehrshäufigkeit verschiedener Lebensmittelgruppen über einen längeren Zeitraum, typischerweise mehrerer Monate. Er besteht in der Regel aus einer umfangreichen Liste unterschiedlicher Lebensmittelkategorien, deren Konsumhäufigkeit von den Teilnehmenden anhand standardisierte Antwortoptionen eingeschätzt wird. Die Auswahl der abgefragten Lebensmittelgruppen variiert dabei in Abhängigkeit vom Ziel der jeweiligen Studie. Sie kann entweder auf bestimmte Lebensmittel(gruppen) fokussiert sein oder darauf abzielen, das gesamte Ernährungsmuster der Zielpopulation möglichst umfassend abzubilden. Eine zentrale Voraussetzung ist, dass die Lebensmittelliste an die Ernährungsgewohnheiten der jeweiligen Zielpopulation angepasst ist (Straßburg, 2010). In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse

umfasste der in der Fall-Kontroll-Studie eingesetzte FFQ verschiedene Lebensmittelkategorien, darunter Getränke, Obst und Gemüse, Getreideprodukte, Snacks und Süßigkeiten, Fleisch und fleischhaltige Lebensmittel, Milch und Milchprodukte sowie Eier. Die Teilnehmenden konnten die Häufigkeit des Konsums über abgestufte Antwortoptionen angeben (1 = nie, 2 = selten, 3 = 1x/Woche, 4 = 2x/Woche, 5 = 3x/Woche, 6 = 4x/Woche, 7 = 5x/Woche, 8 = 6x/Woche, 9 = täglich, 10 = mehrmals täglich).

3.4.6 WHO-Lebensqualität Fragebogen (WHOQOL-BREF)

Der WHOQOL-BREF ist ein standardisierter Fragebogen, welcher von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt wurde und eine subjektive Einschätzung der Lebensqualität ermöglicht. Der Fragebogen setzt sich insgesamt aus 26 Domänen zusammen, wobei vier zentrale Bereiche abgedeckt werden. Dazu gehören körperliche Gesundheit (7 Domänen), psychische Gesundheit (6 Domänen), soziale Beziehungen (3 Domänen) und Umweltfaktoren (8 Domänen). Zusätzlich enthält der Fragebogen allgemeine Fragen zur Lebensqualität und Gesundheit. Jede Domäne wird auf einer fünfstufigen Ordinalskala von 1 (= schlechtester Gesundheitszustand) bis 5 (= bestmöglicher Gesundheitszustand) bewertet. Im Anschluss werden die Ergebnisse auf einer Skala von 0 bis 100 übertragen. Der Bereich der körperlichen Gesundheit umfasst Aspekte wie Mobilität, alltägliche Aktivitäten, Funktionsfähigkeit, Energielevel, Schmerzempfinden und Schlafqualität. Die psychische Gesundheit erfasst unter anderem das Selbstbild, negative und positive Gedanken, Selbstwertgefühl, mentale Verfassung, Lernfähigkeit, Konzentration, Religiosität und kognitive Funktionen. Der Bereich soziale Beziehungen beinhaltet Fragen zu persönlichen Beziehungen, sozialer Unterstützung und Sexualleben. Der Bereich Umweltfaktoren bezieht sich auf finanzielle Ressourcen, Sicherheit, Zugang zur Weiterentwicklung, Freizeitgestaltung sowie Umweltfaktoren wie Lärm, Luftverschmutzung und Transportmöglichkeiten (WHO, 2012).

3.4.7 Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil

Der allgemeine Fragebogen zum Lebensstil stellt ein Instrument zur Erhebung lebensstilbezogener Einflussfaktoren dar. Es handelt sich um einen standardisierten Fragebogen, der verschiedene gesundheitsrelevante Verhaltensbereiche abdeckt. Inhalte des herangezogenen Fragebogens umfassen unter anderem Tabakkonsum (inklusive Passivrauchbelastung), körperliche Aktivität (z.B. Ausdauertraining, Kraftsport, Alltagsbewegung), berufliche Tätigkeit (z.B. Erwerbsstatus, Schichtarbeit, Tätigkeitstyp) sowie Aspekte des Freizeitverhaltens (z.B. Aufenthalt an rauchbelasteten Orten, Besuch von Clubs/Diskotheiken).

4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Software RStudio (Version 4.5.0) umgesetzt. Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Stichprobe, gefolgt von der Hypothesenprüfung. Für metrische Variablen wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. In Anlehnung an den zentralen Grenzwertsatz wurde bei Stichproben mit $n > 30$ eine Normalverteilung angenommen. Potenzielle Ausreißer wurden visuell mittels Boxplots identifiziert. Als Ausreißer galten Werte, die außerhalb des 1,5-fachen IQR lagen (Bortz & Schuster, 2010). Bei relevanten Abweichungen zwischen MW und Median wurden beide Kennwerte angeführt.

Die Auswahl der statistischen Verfahren richtete sich nach Skalenniveau, Verteilungsform der Daten und Studiendesign. In der ursprünglichen Fall-Kontroll-Studie wurde ein Matching der Fall- und Kontrollgruppe anhand von Alter und Geschlecht durchgeführt. Dieses wurde für den Vergleich anthropometrischer und laborchemischer Parameter, bei denen Alter und Geschlecht als relevante Einflussgrößen gelten, beibehalten, um potenzielle Confounder zu kontrollieren und die interne Validität der Analysen zu stärken. In diesem Fall wurden bevorzugt Verfahren für abhängige Stichproben verwendet. Bei der Auswertung der Fragebögen (WHOQOL-BREF, FFQ, allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil, 24-h-Recalls) wurde hingegen auf das Matching verzichtet. Zum einen erscheint ein Matching nach Alter und Geschlecht in diesem Kontext methodisch weniger sinnvoll, da das Antwortverhalten stärker durch individuelle Lebensgewohnheiten geprägt ist. Zum anderen lagen bei mehreren Variablen fehlende Werte vor, deren Berücksichtigung bei einem gepaarten Design zu einer deutlichen Reduktion der Fallzahlen und damit der statistischen Power geführt hätte. Daher wurden bei diesen Analysen bevorzugt Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt. Da einige Variablen aus der Anthropometrie und Laboranalytik Ausreißer aufwiesen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierbei handelt es sich um ein robustes, nichtparametrisches Verfahren, das keine Normalverteilung voraussetzt und unempfindlich gegenüber mittelwertverzerrenden Ausreißern ist (Mann & Whitney, 1947). Zur besseren Vergleichbarkeit und Übersicht kam der Test auch bei normalverteilten Variablen zum Einsatz, da er bei Vorliegen der Normalverteilung zu ähnlichen Ergebnissen wie der t-Test führt. Für die Auswertung der metrisch skalierten Variablen aus den 24-h-Recalls sowie Teilen der Daten des allgemeinen Lebensstilfragebogens kam sofern keine Ausreißer vorlagen der t-Test zum Einsatz. Wenn Ausreißer beobachtet wurden, wurde alternativ ein Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für ordinalskalierte Daten aus dem WHOQOL-BREF und FFQ wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test genutzt, da dieser unabhängig von der Verteilungsform geeignet ist. Bei dichotomen Variablen (z.B. Rauchstatus) wurde der Exact-Fisher-Test verwendet. Der χ^2 -Test wurde verworfen, da in mehreren Zellen erwartete Häufigkeiten < 5 auftraten, was die Testgültigkeit

beeinträchtigt (Fisher, 1922). Zur Abschätzung der Zusammenhangsstärke wurde die Odds Ratio (OR) inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Ein KI, das den Wert 1 nicht umfasst, weist auf einen signifikanten Unterschied hin (Bortz & Schuster, 2010). Neben den p-Werten wurden jeweils relevante Teststatistiken berichtet. Beim Wilcoxon-Test wurde Z- und V-Wert, beim Mann-Whitney-U-Test der Z-Wert und der U-Wert sowie beim t-Test der t-Wert und die Freiheitsgrade (degrees of freedom, df) angegeben. Zusätzlich wurden Effektgrößen r gemäß (Rosenthal, 1991) berechnet. Die Interpretation erfolgte nach (Cohen, 1988): kleiner Effekt ab $r > 0,10$, mittlerer Effekt ab $r > 0,30$, großer Effekt ab $r > 0,50$. Zur Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen sportlichem Verhalten und metabolischen Parametern kamen multiple lineare Regressionsanalysen zum Einsatz. Diese Methode ermöglicht es, den Einfluss mehrerer Faktoren gleichzeitig zu berücksichtigen und deren Beitrag zur Varianz der Zielgrößen zu quantifizieren. Dadurch konnte geprüft werden, ob Unterschiede zwischen den Gruppen durch Unterschiede im Sportverhalten erklärbar waren. Berichtet wurden Regressionskoeffizienten (β), Standardfehler, t-Werte, p-Werte sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 zur Einschätzung der Modellgüte.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p < 0,05$ festgelegt. Ergebnisse unterhalb dieses Wertes wurden in den Tabellen mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Ausreißer wurden in die Analysen einbezogen, da der Lebensstil und die Lebensqualität naturgemäß variieren können. Eine Ausnahme bildet eine Person, die am Tag vor der Exercise Challenge (EX) und dem OGTT-Test keine Nahrung zu sich genommen hatte, diese wurde demnach von der Analyse der Zucker- und Kohlenhydrataufnahme aus der Auswertung der 24-h-Recalls ausgeschlossen.

5 Ergebnisse

Zu Beginn dieses Kapitels werden im Rahmen der deskriptiven Statistik die grundlegenden Merkmale der Gesamtstichprobe angeführt, wobei diese auch getrennt nach den beiden Gruppen dargestellt werden. Darüber hinaus werden im Zuge einer Voranalyse anthropometrische und laborchemische Parameter zwischen Personen mit GS (Fallgruppe) und Personen ohne GS (Kontrollgruppe) vergleichend dargestellt, um mögliche Unterschiede in der metabolischen Gesundheit zwischen den beiden Gruppen abzubilden. Daran anschließend erfolgt die Hauptanalyse zur statistischen Überprüfung der zuvor formulierten Hypothesen. Im Fokus stehen hierbei potenzielle Unterschiede zwischen Personen mit GS und Personen ohne GS auf zentrale Lebensstil- und Lebensqualitätsparameter. Weiters wird in einer Nebenanalyse überprüft, inwieweit die Ernährungsvorgaben an den Tagen vor den metabolischen Testungen der ursprünglichen Fall-Kontroll-Studie eingehalten worden sind, basierend auf der Auswertung der 24-h-Recalls.

5.1 Deskriptive Statistik

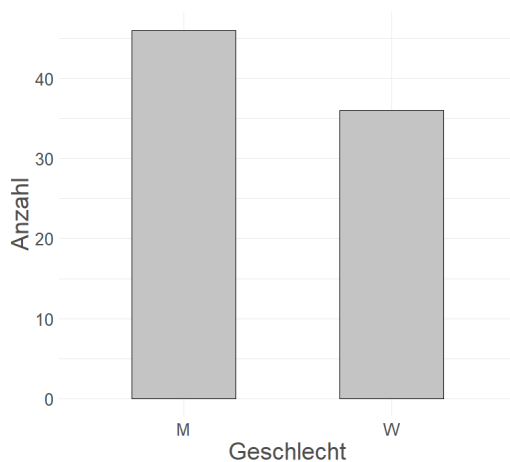
Insgesamt wurden 82 Erwachsene in die statistische Auswertung eingeschlossen. Davon waren jeweils 41 Personen mit diagnostiziertem GS bzw. mit physiologischem Bilirubinspiegel. Wie in Abbildung 7 ersichtlich, umfasste die Gesamtstichprobe 46 Männer (56,1 %) und 36 Frauen (43,9 %).

5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Alter der Teilnehmenden lag zwischen 19 und 63 Jahren. Insgesamt waren 42 Personen (51,2 %) unter 35 Jahre alt und 40 Personen (48,8 %) 35 Jahre oder älter. Abbildung 8 veranschaulicht die Altersverteilung nach Geschlecht in Form von zwei Boxplots. Dabei ließen sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennen. Der Median lag bei den männlichen Teilnehmenden ($n = 46$) bei etwa 35 Jahren, bei den weiblichen Teilnehmenden ($n = 36$) bei rund 32 Jahren. Die Streuung der Alterswerte war bei den Männern größer. Der IQR bei Männern reichte von etwa 26 bis 52 Jahre, während er sich bei den Frauen auf etwa 28 bis 40 Jahre beschränkte. Darüber hinaus lassen sich bei den Teilnehmerinnen zwei Ausreißer im höheren Altersbereich feststellen. Insgesamt zeigte sich eine ausgewogene, jedoch hinsichtlich der Streuung, unterschiedliche Altersverteilung zwischen den Geschlechtern.

Abbildung 7

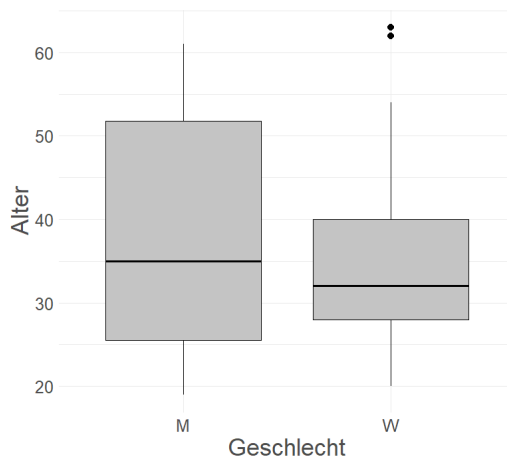
Geschlechterverteilung der Gesamtstichprobe



$N = 82$. Abbildung zeigt die Anzahl der männlichen (M) und weiblichen (W) Teilnehmenden.

Abbildung 8

Altersverteilung nach Geschlecht (Gesamtstichprobe)



$N = 82$. Abbildung zeigt Median (fette Linie), Interquartilsbereich (IQR, Box) und Ausreißer (Punkte) der männlichen (M) und weiblichen (W) Teilnehmenden.

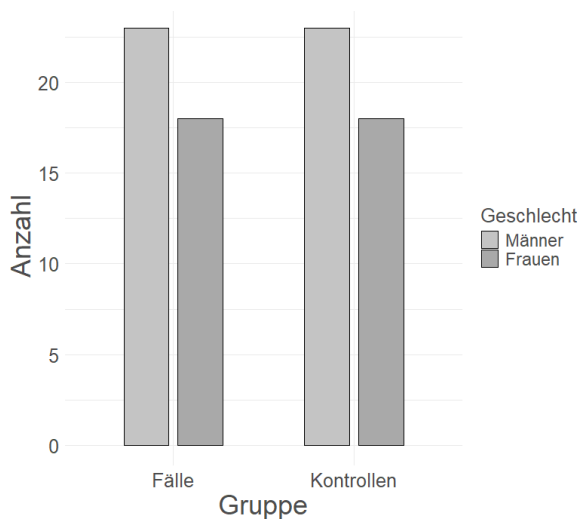
5.1.2 Gruppendifferenzierte Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Geschlechter innerhalb der beiden Gruppen ist in Abbildung 9 dargestellt. Sowohl die Fallgruppe als auch die Kontrollgruppe setzten sich identisch aus jeweils 23 Männern (56,1 %) und 18 Frauen (43,9 %) zusammen.

Die Altersverteilung der Teilnehmer wird in Abbildung 10 veranschaulicht. Beide Gruppen zeigten vergleichbare Medianwerte von jeweils 34 Jahren. Auch die Streuung, gemessen anhand des IQR, erwies sich ähnlich. Die Altersspanne reichte in der Fallgruppe von 19 bis 62 Jahre, in der Kontrollgruppe von 20 bis 63 Jahre.

Abbildung 9

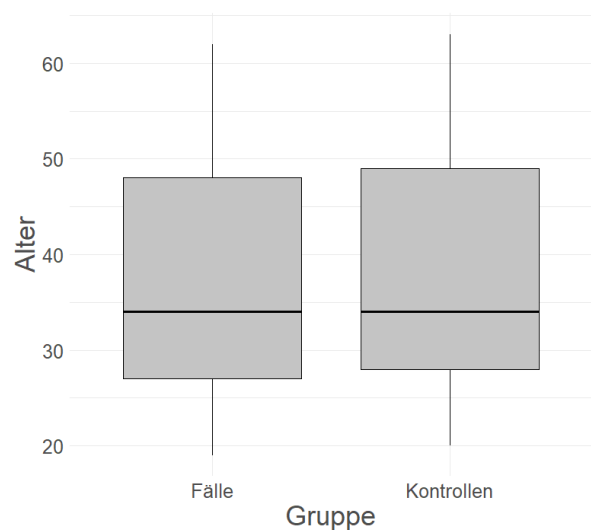
Geschlechterverteilung in Fall- und Kontrollgruppe



N = 82. Die Abbildung zeigt die Anzahl der männlichen (hellgrau) und weiblichen (dunkelgrau) Teilnehmenden in der Fall- und Kontrollgruppe.

Abbildung 10

Altersverteilung in Fall- und Kontrollgruppe



N = 82. Abbildung zeigt Median (fette Linie), IQR (Box). „Fälle“ = Personen mit GS; „Kontrollen“ = Personen ohne GS.

5.1.3 Anthropometrische Merkmale der Studienpopulation

Tabelle 1 dient als Übersicht der anthropometrischen Merkmale der Studienpopulation, differenziert nach Gruppen sowie Geschlecht. Männer waren im Durchschnitt größer, schwerer und wiesen höhere Werte bei der FFM, SMM und VAT auf als Frauen. Demgegenüber zeigten Frauen eine höhere prozentuale FM. Insgesamt lagen die Werte der Kontrollgruppe in mehreren Parametern (z.B. Körpergewicht, BMI, FM, SMM, VAT) leicht über denen der Fallgruppe.

Tabelle 1*Anthropometrische Parameter: Gesamtdarstellung*

Variable	FG (gesamt) (n = 41)	FG (m) (n = 23)	FG (w) (n = 18)	KG (gesamt) (n = 41)	KG (m) (n = 23)	KG (w) (n = 18)
Körpergröße (m)	1,78 ± 0,09/ 1,78	1,82 ± 0,05/ 1,81	1,68 ± 0,06/ 1,69	1,75 ± 0,10/ 1,76	1,82 ± 0,06/ 1,81	1,66 ± 0,05/ 1,66
Gewicht (kg)	71,4 ± 12,9/ 69,9	79,7 ± 9,8/ 78,8	60,7 ± 7,2/ 61,1	75,1 ± 15,2/ 71,9	83,0 ± 14,6/ 83,6	65,0 ± 8,7/ 63,5
BMI (kg/m ²)	22,8 ± 2,9/ 22,7	24,0 ± 2,9/ 23,9	21,4 ± 2,2/ 21,5	24,3 ± 3,7/ 23,6	25,0 ± 4,0/ 24,0	23,5 ± 3,2/ 22,9
WHR	0,81 ± 0,07/ 0,80	0,83 ± 0,06/ 0,81	0,75 ± 0,02/ 0,77	0,80 ± 0,07/ 0,78 (n = 40)	0,85 ± 0,07/ 0,83	0,75 ± 0,03/ 0,78 (n = 17)
FFM (%)	75,8 ± 7,4/ 76,0 (n = 40)	79,1 ± 6,3/ 78,9	71,4 ± 6,4/ 69,0 (n = 17)	73,4 ± 11,2/ 73,5	77,3 ± 8,4/ 8,4	68,4 ± 12,6/ 69,9
FFM (kg)	54,4 ± 11,1/ 57,7 (n = 40)	62,7 ± 5,6/ 61,5	43,1 ± 4,5/ 41,7 (n = 17)	55,4 ± 10,9/ 54,5	63,4 ± 6,9/ 62,6	45,1 ± 4,4/ 46,2
FM (%)	24,2 ± 7,4/ 24,0 (n = 40)	20,9 ± 6,3/ 21,1	28,6 ± 6,4/ 31,0 (n = 17)	25,9 ± 9,2/ 26,5	22,7 ± 8,4/ 21,6	29,9 ± 8,9/ 30,2
FM (kg)	17,4 ± 6,1/ 17,6 (n = 40)	17,2 ± 6,8/ 16,5	17,6 ± 5,3/ 19,5 (n = 17)	19,8 ± 9,1/ 19,06	19,8 ± 10,2/ 18,9	19,9 ± 7,8/ 19,3
SMM (kg)	25,9 ± 6,3/ 27,8	30,7 ± 3,1/ 29,8	19,4 ± 2,7/ 19,3 (n = 17)	26,5 ± 6,2/ 26,6	31,1 ± 3,8/ 30,3	20,7 ± 2,7/ 21,2
VAT (l)	1,28 ± 1,24/ 0,90	1,82 ± 1,37/ 1,40	0,56 ± 0,42/ 0,50 (n = 17)	1,42 ± 1,44/ 1,00	2,09 ± 1,58/ 2,2	0,56 ± 0,52/ 0,45

Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben; darunter jeweils der *Median*. FFM = fettfreie Masse, FM = Fettmasse, SMM = Skelettmuskelmasse, VAT = viszerale Fettvolumen, BMI = Body-Mass-Index, WHR = Waist-to-Hip-Ratio, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich. Abweichende Stichprobengrößen n sind in Klammer angegeben.

5.1.4 Gruppen- und Geschlechtsspezifische UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$)

Die Boxplots in Abbildung 11 veranschaulichen die Verteilung der UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) differenziert nach Gruppe und Geschlecht. Die zugehörigen deskriptiven Kennwerte sind in Tabelle 2 dargestellt. In der Fallgruppe (n = 41) lag der Median der UCB-Konzentrationen bei 26,5 $\mu\text{mol/L}$ [IQR = 20,7 – 35,2], während in der Kontrollgruppe (n = 40) ein Median von 8,6 $\mu\text{mol/L}$ [IQR = 6,7 – 10,5] beobachtet wurde.

Innerhalb der Fallgruppe wiesen Männer ($n = 23$) mit einem Median von $30,3 \mu\text{mol/L}$ [IQR = $20,5 - 42,8$] höhere UCB-Konzentrationen auf als Frauen ($n = 18$; Median = $25,1 \mu\text{mol/L}$, IQR = $20,9 - 32,1$). Auch in der Kontrollgruppe zeigten Männer ($n = 22$) höhere Konzentrationen (Median = $10,1 \mu\text{mol/L}$, IQR = $8,1 - 12,0$) als Frauen ($n = 18$; Median = $7,7 \mu\text{mol/L}$, IQR = $5,8 - 9,3$). Diese geschlechts- und gruppenspezifischen Unterschiede lassen sich auch visuell in Abbildung 11 nachvollziehen.

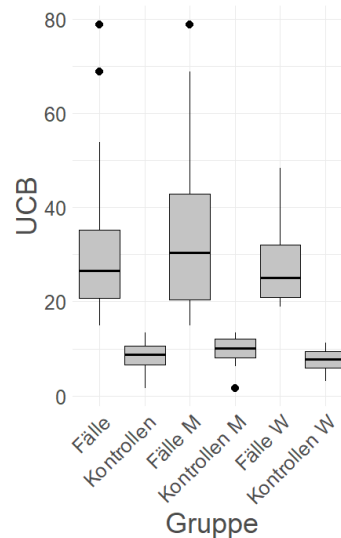
Tabelle 2

UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) nach Gruppe und Geschlecht

Variable	UCB ($\mu\text{mol/L}$)
FG (gesamt)	$30,81 \pm 14,12$ / $26,5$ [20,7; 35,2]
FG (m)	$33,84 \pm 17,07$ / $30,3$ [20,5; 42,8]
FG (w)	$26,94 \pm 7,97$ / $25,1$ [20,9; 32,1]
KG (gesamt)	$8,71 \pm 2,94$ $8,7$ [6,7; 10,5]
KG (m)	$9,64 \pm 2,98$ / $10,1$ [8,1; 12,0]
KG (w)	$7,56 \pm 2,51$ / $7,8$ [5,8; 9,3]

Abbildung 11

UCB-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) nach Gruppe und Geschlecht (Boxplots)



5.2 Voranalyse

Zur Überprüfung der Nebenhypothese, wonach Personen mit GS unabhängig vom Lebensstil ein günstigeres metabolisches Profil aufweisen als Personen ohne GS, wurden verschiedene anthropometrische und laborchemische Parameter analysiert. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung einzelner Variablen kamen nicht-parametrische-Wilcoxon-Rangsummentests zum Einsatz. Die Auswertung erfolgte getrennt nach anthropometrischen (Tabelle 3) und laborchemischen Parametern (Tabelle 4).

Die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Körpergewicht, FM, FFM, SMM, VAT und WHR (alle $p > 0,05$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch im BMI ($Z = 2,34$, $p = 0,019$, $r = 0,37$), was einem mittleren Effekt entspricht. Die Fallgruppe wies einen niedrigeren BMI (MW = $22,8$, SD = $2,9$) als die Kontrollgruppe auf (MW = $24,3$, SD = $3,7$).

Tabelle 3*Anthropometrische Parameter: Gruppenvergleich*

Variable	FG_MW ± SD/ Median	KG_MW ± SD/ Median	V	Z	p	r
Größe (m)	1,76 ± 0,09 1,78	1,75 ± 0,10 1,76	412	0,898	0,369	0,14
Gewicht (kg)	71,4 ± 12,9 69,9	75,1 ± 15,2 71,9	307	1,594	0,111	0,25
BMI (kg/m ²)	22,8 ± 2,9 22,7	24,3 ± 3,7 23,6	250	2,339	0,019*	0,37
FFM (kg)	54,4 ± 11,1 57,7	55,4 ± 10,9 54,5	333	1,028	0,304	0,16
FFM (%)	75,8 ± 7,4 76,0	73,4 ± 11,2 73,5	515	1,405	0,160	0,22
FM (kg)	17,4 ± 6,1 17,6	19,8 ± 9,1 19,1	285	1,673	0,094	0,26
FM (%)	24,2 ± 7,4 24,0	25,9 ± 9,2 26,5	305	1,405	0,160	0,22
SMM (kg)	25,9 ± 6,3 27,8	26,5 ± 6,2 26,6	319	1,216	0,224	0,19
VAT (l)	1,28 ± 1,24 0,90	1,42 ± 1,44 1,00	258	1,632	0,103	0,26
WHR	0,81 ± 0,07 0,80	0,80 ± 0,07 0,78	476	0,880	0,379	0,14

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, V = Teststatistik des Wilcoxon-Tests,

Z = standardisierter Testwert, p = Signifikanzniveau, r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe,

KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (*p < 0,05).

Hinsichtlich der laborchemischen Parameter zeigte sich erwartungsgemäß, dass die GS-Gruppe höhere Konzentrationen an UCB aufwies (MW = 30,81, SD = 14,12) als die Kontrollgruppe (MW = 8,71, SD = 2,94). Dieser Unterschied war hoch signifikant (Z = 5,504, p < 0,001, r = 0,86), was auf einen sehr starken Effekt hinweist. Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen in drei von fünf metabolischen Laborparametern signifikant. Die Fallgruppe wies niedrigere TC-Werte (Z = 2,028, p = 0,043, r = 0,32) sowie LDL-Cholesterinwerte (Z = 2,365, p = 0,018, r = 0,37) auf. Außerdem waren die HDL-Cholesterinwerte in der Fallgruppe signifikant höher (Z = 2,010, p = 0,045, r = 0,31). Für TG und Nüchternblutzucker konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (p > 0,05).

Tabelle 4*Laborchemische Parameter: Gruppenvergleich*

Variable	FG_MW $\pm$ SD / Median	KG_MW $\pm$ SD / Median	V	Z	p	r
UCB (μ mol/L)	30,81 $\pm$ 14,12 / 26,53	8,71 $\pm$ 2,94 / 8,7	820	5,504	< 0,001	0,86
TC	167,49 $\pm$ 31,11 / 162	182,61 $\pm$ 36,42 / 179	274	2,028	0,043*	0,32
HDL	63,76 $\pm$ 12,54 / 62	59,12 $\pm$ 10,58 / 59	586	2,010	0,045*	0,31
LDL	90,71 $\pm$ 22,45 / 87	103,32 $\pm$ 26,07 / 102	248	2,365	0,018*	0,37
TG	77,59 $\pm$ 40,66 / 72	88,46 $\pm$ 33,90 / 81	289	1,834	0,100	0,29
BZ (mg/dl)	71,27 $\pm$ 10,10 / 72	72,22 $\pm$ 11,31 / 73	404	0,344	0,700	0,05

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, V = Teststatistik des Wilcoxon-Tests,

Z = standardisierter Testwert, p = Signifikanzniveau, r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe,

KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (*p < 0,05).

Die Analyseresultate zeigten signifikante Unterschiede im BMI sowie im TC, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. Für die übrigen untersuchten Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Nebenhypothese, wonach Personen mit GS unabhängig vom Lebensstil ein günstigeres metabolisches Profil aufweisen, kann somit nicht vollständig bestätigt, aber auch nicht eindeutig verworfen werden.

5.3 Hauptanalyse

Im Rahmen der Hauptanalyse wurden die zuvor formulierten Hypothesen hinsichtlich potenzieller Unterschiede zwischen Personen mit und ohne GS überprüft. Der Fokus lag auf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mittels des WHOQOL-BREF, sowie auf verschiedenen Aspekten des Lebensstils, darunter Ernährungsverhalten, Alkoholkonsum, ehemaliges Rauchverhalten und körperliche Aktivität.

5.3.1 WHO-Lebensqualität

Die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests, die in Tabelle 5 dargestellt sind, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe in den einzelnen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (WHOQOL-BREF), darunter allgemeine Lebensqualität, subjektive Gesundheit, physische Gesundheit, psychische Gesundheit, soziale Beziehungen sowie Umwelt (alle $p > 0,05$). Auch die berechneten Effektstärken r lagen durchgängig im Bereich kleiner Effekte ($r = 0,01 - 0,25$). Die Hypothese, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen Personen mit und ohne GS unterscheidet, konnte somit nicht bestätigt werden.

Tabelle 5*WHOQOL-BREF: Ergebnisse im Gruppenvergleich*

Domänen	FG_Median	KG_Median	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Lebensqualität	4	4	674	0,574	0,566	0,07
Gesundheit	4	4	704	0,215	0,830	0,03
Physische Gesundheit	85,71	85,71	707	0,162	0,871	0,02
Schmerzen	5	5	649	0,880	0,379	0,10
medizinische Behandlung	5	5	720	0,049	0,961	0,01
tägliches Leben	4	4	717	0,068	0,946	0,01
Fortbewegung	5	5	626	1,643	0,100	0,19
Schlaf	4	4	709	0,141	0,888	0,02
Alltag	4	5	708	0,169	0,866	0,02
Arbeitspotenzial	4	4	623	1,141	0,254	0,13
Psychologische Gesundheit	79,17	75,00	653	0,468	0,727	0,08
Leben genießen	4	4	706	0,856	0,181	0,02
Leben sinnvoll	4	4	635	0,323	0,989	0,11
Konzentration	4	4	648	0,375	0,888	0,10
Aussehen	4	4	677	0,588	0,542	0,06
Selbstzufriedenheit	4	4	672	0,532	0,625	0,07
Depressionen	4	4	690	0,869	0,165	0,02
Soziale Beziehungen	75,00	75,00	668	0,567	0,573	0,07
persönliche Beziehungen	4	4	673	0,577	0,558	0,06
Sexualleben	4	4	682	0,653	0,450	0,05
Freunde	4	4	640	0,352	0,931	0,11
Umwelt	90,63	87,50	631	0,341	0,953	0,11
Sicherheit	5	5	721	0,986	0,018	0,00
gesunde Umwelt	4	4	657	0,393	0,854	0,10
Geld	5	5	648	0,330	0,974	0,11
Informationen	5	5	670	0,430	0,790	0,09
Freizeitaktivitäten	4	4	673	0,577	0,557	0,06
Wohnen	5	5	695	0,750	0,319	0,04
Gesundheitsdienste	5	5	672	0,548	0,601	0,07
Beförderungsmittel	5	5	711	0,880	0,151	0,02

U = Mann-Whitney-U-Teststatistik, *Z* = standardisierter Testwert, *p* = Signifikanzniveau,

r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (**p* < 0,05).

5.3.2 Ernährungsverhalten und Alkoholkonsum

Zur Überprüfung möglicher Unterschiede im Ernährungsverhalten der letzten Monate zwischen Personen mit GS und solchen mit physiologischem Bilirubinspiegel wurde der FFQ herangezogen. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede im Ernährungsverhalten und Alkoholkonsum zwischen Fall- und Kontrollgruppe bestehen. Dabei erfolgte zunächst eine getrennte Analyse der einzelnen Lebensmittelkategorien, um anschließend die zugrundeliegende Hypothese bestätigen oder verwerfen zu können.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs hinsichtlich des Getränkekonsums. In keiner der untersuchten Kategorien konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Tabelle 6

Getränkekonsum: Gruppenvergleich

Getränke	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Wasser, Mineralwasser, Soda	10	10	816	0,55	0,317	0,06
"Wellness"-Mineralwässer (Emotion, usw.)	1,5	2	665	-0,96	0,658	-0,11
Tee	3	4	698	0,63	0,797	-0,07
Kaffee	9	10	732	-0,29	0,917	-0,03
Kakao	1	1	659	-1,02	0,443	-0,12
Fruchtsaft, -nektar, Gemüsesaft	2	2	740	-0,21	0,986	-0,02
Limonaden, Eistee (Cola, Fanta ...)	1	2	625	-1,36	0,194	-0,15
Light-Limonaden	1	1	699	-0,61	0,608	-0,07
Molke Getränke (Latella)	1	1	763	0,02	0,795	0,00
Bier	2	2	916	1,55	0,062	0,18
Wein, Sekt	2	2	736	0,25	0,790	-0,03
Schnäpse, Brände, Liköre	2	2	779	0,18	0,835	0,02
Energy Drinks	1	1	759	-0,01	0,984	-0,00
Energy Drinks + Alkohol	1	1	744	-0,17	0,759	-0,02
Alkoholische Mixgetränke	1	2	654	-1,06	0,307	-0,12

U = Mann-Whitney-U-Teststatistik, Z = standardisierter Testwert, p = Signifikanzniveau, r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (* $p < 0,05$).

Tabelle 7 veranschaulicht den Gruppenvergleich der Lebensmittelkategorie Obst und Gemüse. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe in den erhobenen Konsumdaten ($p > 0,05$).

Tabelle 7*Obst- und Gemüsekonsum: Gruppenvergleich*

Obst, Gemüse	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Obst, (frisch)	9	9	834	0,73	0,322	0,08
Kompott, Mus ...	2	2	901	1,40	0,091	0,16
Gemüse, Salate	9	9	812	0,51	0,580	0,06
Hülsenfrüchte (Bohnen, Linsen)	4	4	729	-0,31	0,746	-0,04
Kartoffeln (gekocht, Salzkartoffeln, ...)	4	4	731	-0,30	0,758	-0,03
Pommes frites, Bratkartoffeln	2	2	691	-0,70	0,413	0,08

Tabelle 8 zeigt den Gruppenvergleich des Konsums verschiedener Fettquellen zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. In den Kategorien *Margarine*, *Butter* und *sonstige Fette* (z.B. *Schmalz*, *Bratenfett*) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p > 0,05$). Lediglich beim Konsum von *Ölen* (z.B. *für Salatdressings*) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,034$). Die Kontrollgruppe wies hierbei einen höheren Medianwert und somit Konsum auf (KG = 9 vs. FG = 7). Die Effektgröße ($r = -0,22$) deutet jedoch auf einen kleinen Effekt hin.

Tabelle 8*Fettkonsum: Gruppenvergleich*

Fette	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Margarine	2	1	772	0,11	0,734	0,01
Butter	3	5	696	-0,64	0,634	0,07
Öle (Salatdressings, ...)	7	9	564	-1,96	0,034*	-0,22
Sonstige Fett (z.B. Schmalz, Bratenfett, ...)	1	2	635	-1,25	0,230	0,14

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Getreidekonsums zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Für die meisten Getreidearten- bzw. Getreideprodukte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch beim Konsum von Misch-, Schwarz- und Roggenbrot festgestellt ($p = 0,040$). Hier konsumierte die Fallgruppe signifikant mehr als die Kontrollgruppe. Das Ergebnis zeigte sich in dem höheren Medianwert (FG = 7 vs. KG = 5). Die Effektgröße ($r = 0,23$) deutet jedoch auf einen kleinen Effekt hin.

Tabelle 9*Getreidekonsum: Gruppenvergleich*

Getreide	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Reis	4	4	661	-1,00	0,305	-0,11
Getreidegerichte (Polenta, Hirseauflauf, ...)	2	2	675	-0,86	0,362	-0,01
Nudeln und andere Teigwaren	4	5	674	-0,86	0,370	0,01
Weißbrot, Semmeln, Kipferl, Striezel	2	4	623	-1,38	0,155	-0,16
Misch-, Schwarz- und Roggenbrot	7	5	961	2,00	0,040*	0,23
Vollkornbrot, div. Kornweckerl	4	4	885	1,24	0,206	0,14
Müsli, Cornflakes u.ä.	3	3	801	0,40	0,676	0,05

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse des Gruppenvergleichs bezüglich des Konsums von Snacks und Süßigkeiten zwischen der Fall- und Kontrollgruppe zusammen. Für keine der abgefragten Kategorien von Snacks und Süßigkeiten konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle $p > 0,05$).

Tabelle 10*Konsum von Snacks und Süßigkeiten: Gruppenvergleich*

Snacks und Süßigkeiten	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Hamburger, Hotdog, Würstel u.ä.	2	2	740	-0,21	0,813	-0,02
Fertiggerichte (Pizza, Germknödel, ...)	2	2	821	0,60	0,512	0,07
Kuchen, Torten	2	2	632	-1,29	0,150	-0,15
Kekse, Schnitten u.ä.	2	2	799	0,38	0,684	0,04
Schokolade, Pralinen u.ä.	3	4	583	-1,77	0,068	-0,20
Knabbergebäck, Chips, Soletti, Popcorn, ...	2	2	688	-0,73	0,403	-0,08
Erdnüsse, Mandeln, ...	4	3	913	1,52	0,118	0,17
Marmelade, Nutella, Honig	2	3	688	-0,72	0,446	-0,08
Zucker zum Süßen	1	1	690	-0,71	0,411	0,08
Süßstoffe zum Süßen (z.B. Kandisin)	1	1	644	-1,16	0,114	-0,13

Tabelle 11 präsentiert die Ergebnisse des Gruppenvergleichs zum Konsum von Fleisch- und fleischhaltigen Lebensmitteln zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Für alle abgefragten Fleischkategorien konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

Tabelle 11*Fleischkonsum: Gruppenvergleich*

Fleisch und fleischhaltige Lebensmittel	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Innereien (z.B. Leber, Niere etc.)	1	1	741	-0,19	0,800	-0,02
Geflügel	3	3	588	-1,73	0,076	-0,20
Schweinefleisch	2	2	665	-0,95	0,407	-0,11
Rind- und Kalbfleisch	2	2	675	-0,85	0,367	-0,10
Fisch (frisch, geräuchert, Dosenfisch)	2	3	697	-0,64	0,506	-0,07
Wurst, Wurstwaren, Schinken	2	2	610	-1,50	0,119	-0,17

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs hinsichtlich des Konsums von Milch, Milchprodukten sowie Eiern zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. In keiner der abgefragten Kategorien konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle $p > 0,05$).

Tabelle 12*Milchprodukte- und Eierkonsum: Gruppenvergleich*

Milch und Milchprodukte, Eier	FG_Median	KG_Median	U	Z	p	r
Vollmilch (3,6 %)	3	4	734	-0,26	0,942	-0,03
Magermilch (1 %)	1	1	759	-0,01	0,834	-0,00
Sauer- und Buttermilch	2	1	934	1,73	0,052	0,20
Normales o. Fruchtjoghurt (3,6 %)	3	2	788	0,27	0,625	0,03
Light-, Diät-, Magerjoghurt	1	1	582	-1,79	0,054	-0,20
Topfencreme u.ä. (Exquisa, Obstgarten)	1	1	870	1,09	0,187	0,12
andere (Dany + Sahne, Müller-Milchreis)	1	1	776	0,15	0,855	0,02
Frischkäse (Gervais, Topfen)	3	3	792	0,31	0,752	0,04
Käse (Emmentaler, Brie, ...)	5	6	714	-0,46	0,634	-0,05
Eier (gekocht, Eierspeise, ...)	4	4	810	0,49	0,612	0,06

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede im Konsum der untersuchten Lebensmittelkategorien zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Weder im Bereich Getränke, Obst und Gemüse, Fette (mit Ausnahme Öle), Getreide (mit Ausnahme Misch-, Schwarz- und Roggenbrot), Snacks und Süßigkeiten, Fleisch und Fleischprodukte sowie Milch, Milchprodukte und Eier konnten signifikante Abweichungen festgestellt werden. Lediglich der Konsum von Ölen war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der

Fallgruppe, wobei die Effektgröße auf einen kleinen Effekt hinweist. Ebenso zeigte sich beim Konsum von Misch-, Schwarz-, und Roggenbrot ein signifikanter Unterschied zugunsten der Fallgruppe, aber auch hier mit geringer Effektstärke. Da sowohl die Anzahl der signifikanten Unterschiede als auch die Effektstärken gering ausfielen, deuten die Ergebnisse insgesamt darauf hin, dass sich das Ernährungs- und Alkoholkonsumverhalten zwischen Personen mit GS und Personen ohne GS weitgehend nicht unterscheidet. Dementsprechend kann sowohl die Hypothese, dass sich das Ernährungsverhalten zwischen Personen mit und ohne GS unterscheidet, als auch die Hypothese eines unterschiedlichen Alkoholkonsums zwischen den Gruppen nicht bestätigt werden.

5.3.3 Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil – ehemaliges Rauchverhalten

Zur Überprüfung der Hypothese, dass sich das ehemalige Rauchverhalten zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe unterscheidet, wurden der Fisher's-Exact-Test für dichotome Variablen sowie der Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Angaben eingesetzt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13 und 14 dargestellt.

Die Analyse der dichotomen Variable „*ehemalige Raucher*“ zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (OR = 0,64, 95%-KI [0,21; 1,87], $p = 0,465$). Die geschätzte OR von 0,64 deutet darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit, ehemaliger Raucher zu sein, in der Fallgruppe um 36 Prozent geringer war als in der Kontrollgruppe. Da das KI den Wert 1 einschließt, ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Für die Variable „*Raucherhaushalt*“ ergab sich ein OR von 0,00 (95 %-KI [0,00; 43,40], $p = 1,000$). Aufgrund des sehr breiten KI ist diese Schätzung jedoch als statistisch nicht belastbar einzustufen, was auf eine geringe Fallzahl in einer oder mehrere Zellen der Kreuztabelle zurückzuführen ist. Die ordinalskalierten Variablen zum ehemaligen Rauchverhalten in Tabelle 14, zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Weder die Häufigkeit des Aufenthalts in Rauchbereichen ($U = 731$, $Z = 0,00$, $p = 0,903$, $r = 0,00$), noch die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten ($U = 680$, $Z = 0,00$, $p = 0,618$, $r = 0,00$) oder die Dauer des früheren Rauchverhaltens in Jahren ($U = 624$, $Z = 0,00$, $p = 0,333$, $r = 0,00$) wiesen signifikante Differenzen auf. Anhand der Ergebnisse lassen sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede im ehemaligen Rauchverhalten zwischen Personen mit und ohne GS erkennen, weshalb die Hypothese, dass sich die Gruppen diesbezüglich unterscheiden, verworfen werden muss.

Tabelle 13*Ehemaliges Rauchverhalten: Vergleich mittels Fisher-Test*

Parameter	OR	KI (95 %)	<i>p</i>
Ehemalige Raucher	0,64	[0,21 – 1,87]	0,465
Raucherhaushalt	0	[0 – 43,3]	1,000

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall (95 %), *p* = Signifikanzniveau nach Fisher's-Exact-Test. Statistische Signifikanz (**p* < 0,05).

Tabelle 14*Ehemaliges Rauchverhalten: Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test*

Parameter	FG_Median [IQR]	KG_Median [IQR]	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Häufigkeit des Aufenthalts in Rauchbereichen	0 [0 – 1]	0 [0 – 1,00]	731	0,00	0,903	0,00
Zigaretten pro Tag	0 [0 – 1,5]	0 [0 – 0,74]	680	0,00	0,618	0,00
Jahre des Rauchens	0 [0 – 2,5]	0 [0 – 5,25]	624	0,00	0,333	0,00

U = Mann-Whitney-U-Teststatistik, *Z* = standardisierter Testwert, *p* = Signifikanzniveau, *r* = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (**p* < 0,05).

5.3.4 Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil – körperliche Aktivität

Zur Überprüfung potenzieller Gruppenunterschiede in Bezug auf die körperliche Aktivität wurden für dichotome Variablen der Fisher's-Exact-Test und für metrische, normalverteilte Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Ergebnisse des Fisher's-Exact-Tests sind in Tabelle 15 dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die täglich zurückgelegten Schritte (OR = 1,87, 95 %-KI [0,61; 6,11], *p* = 0,309) sowie das tägliche Treppensteigen (OR = 3,82, 95 %-KI [0,35; 196,68], *p* = 0,361). Die breiten KI sind auf eine geringe Fallzahl in den einzelnen Quadranten zurückzuführen. Die Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben sind in Tabelle 16 abgebildet. Für das Ausdauertraining zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit GS und ohne GS. Die Fallgruppe absolvierte signifikant mehr Ausdauertrainingseinheiten pro Woche (MW = 3,30, SD = 1,97) als die Kontrollgruppe (MW = 2,28, SD = 1,61), *t* (67,7) = 2,458, *p* = 0,017, *r* = 0,57. Der Effekt ist nach (Cohen, 1988) als groß einzustufen. Beim Krafttraining bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Fallgruppe absolvierte im Mittel 1,95 Krafttrainingseinheiten pro Woche (SD = 1,52), die Kontrollgruppe durchschnittlich 1,47 Einheiten (SD = 1,33). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, *t* (67,9) = 1,443, *p* = 0,154, *r* = 0,34. Obwohl die Effektstärke auf einen mittleren Effekt hindeutet, reicht die statistische Aussagekraft nicht aus, um einen Unterschied zwischen den Gruppen

anzunehmen. Die Hypothese, dass sich die körperliche Aktivität zwischen Personen mit und ohne GS unterscheidet, kann somit teilweise bestätigt werden.

Tabelle 15

Körperliche Aktivität: Vergleich mittels Fisher-Test

Parameter	OR	KI	<i>p</i>
Tägliche Schritte	1,87	[0,61 – 6,11]	0,309
Tägliches Treppensteigen	3,82	[0,35 – 196,68]	0,361

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall (95 %), *p* = Signifikanzniveau nach Fisher's-Exact-Test. Statistische Signifikanz (**p* < 0,05).

Tabelle 16

Körperliche Aktivität: Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test

Parameter	FG_MW ± SD	KG_MW ± SD	t-Wert	df	<i>p</i>	<i>r</i>
Ausdauertraining	3,30 ± 1,97	2,28 ± 1,61	2,458	67,7	0,017*	0,57
Krafttraining	1,95 ± 1,52	1,47 ± 1,33	1,443	67,9	0,154	0,34

t-Wert = Ergebnis des t-Tests für unabhängige Stichproben, *df* = Freiheitsgrade, *p* = Signifikanzniveau, *r* = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (**p* < 0,05).

5.3.5 Zusammenhang zwischen Ausdauer- und Krafttraining und metabolischen Parametern

Innerhalb der Voranalyse zeigten sich in der Fallgruppe signifikant niedrigere Werte für den BMI, TC und LDL-Cholesterin sowie signifikant höhere Werte für das HDL-Cholesterin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem wurde im Rahmen der Hauptanalyse festgestellt, dass die Fallgruppe im Durchschnitt signifikant mehr Ausdauertraining absolviert als die Kontrollgruppe. Zur Überprüfung, ob die günstigeren metabolischen Parameter innerhalb der Fallgruppe mit dem Ausmaß an körperlicher Aktivität in Zusammenhang stehen, wurden multiple lineare Regressionsanalysen ausschließlich für die Fallgruppe durchgeführt. Dabei wurden das Ausmaß an Ausdauer- sowie Krafttraining als Kovariaten in die Modelle aufgenommen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 17 dargestellt. Für keine der untersuchten Zielvariablen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Ausmaß an Ausdauer- oder Krafttraining festgestellt werden. Weder für das TC (Ausdauertraining: *p* = 0,560; Krafttraining: *p* = 0,850), das LDL-Cholesterin (*p* = 0,430 bzw. *p* = 0,700), noch für HDL (*p* = 0,610 bzw. *p* = 0,360) oder BMI (*p* = 0,320 bzw. *p* = 0,410) erreichten die Regressionskoeffizienten eine statistische Signifikanz. Die erklärten Varianzanteile der Modelle (adjusted *R*²) lagen für alle Zielvariablen zwischen 0,008 und 0,024 und sind mit als sehr gering einzustufen.

Tabelle 17

Multiple lineare Regressionsanalysen: Einfluss von Ausdauer- und Krafttraining auf metabolische Parameter (TC, LDL- und HDL-Cholesterin, BMI) innerhalb der Fallgruppe

Variable	Prädiktor	Estimate	Std. Error	t	p	Adjusted R ²
TC	(Intercept)	164,07	10,31	15,92	<0,001	0,020*
	FG (gesamt)	17,81	8,56	2,08	0,041 *	
	Ausdauertraining	1,42	2,42	0,59	0,560	
	Krafttraining	-0,59	3,06	-0,19	0,850	
LDL-Cholesterin	(Intercept)	88,26	7,40	11,93	<0,001	0,037*
	FG (gesamt)	14,37	6,14	2,34	0,022 *	
	Ausdauertraining	1,39	1,73	0,80	0,430	
	Krafttraining	-0,84	2,20	-0,38	0,700	
HDL-Cholesterin	(Intercept)	59,48	3,24	18,37	<0,001	0,008*
	FG (gesamt)	-2,85	2,69	-1,06	0,290	
	Ausdauertraining	0,39	0,76	0,52	0,610	
	Krafttraining	0,89	0,96	0,92	0,360	
BMI	(Intercept)	24,47	0,98	25,09	<0,001	0,024*
	FG (gesamt)	0,87	0,81	1,07	0,290	
	Ausdauertraining	-0,23	0,23	-0,99	0,320	
	Krafttraining	-0,24	0,29	-0,83	0,410	

Estimate = Regressionskoeffizient (b); Std. Error = Standardfehler; $p < 0,05$. Adjusted R^2 = Angepasstes Bestimmtheitsmaß. Es wurden ausschließlich Daten der Fallgruppe in die Regressionsanalysen einbezogen. Statistische Signifikanz (* $p < 0,05$).

5.4 Nebenanalyse

Die Nebenanalyse umfasst den Vergleich der Energie und Kohlenhydratbilanz am Vortag des OGTT sowie der Exercise Challenge auf Grundlage der mittels 24-h-Recalls erhobenen Verzehrsdaten zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

5.4.1 Energie- und KH-Bilanz am Vortag des OGTT

Die in Tabelle 18 dargestellten Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigen, dass zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe in keinem der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden (alle $p > 0,05$). Diese betrifft sowohl den Grundumsatz (FG: MW = 1944, SD = 282 kcal/Tag vs. KG: MW = 1998, SD = 325 kcal/Tag; $p = 0,461$), als auch die Tagesgesamtenergieaufnahme (FG: MW = 1702, SD = 595 kcal/Tag vs. KG: MW = 1738, SD = 635 kcal/Tag; $p = 0,936$) und die absolute Kohlenhydrataufnahme (FG: MW = 163, SD = 71g vs. KG:

MW = 166, SD = 103 g/Tag; $p = 0,549$). Zudem ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des prozentualen Anteils der Kohlenhydrate an der Gesamtenergie (FG: MW = 39, SD = 12 % vs. KG: MW = 37, SD = 14 %; $p = 0,585$) sowie der Zuckeraufnahme (FG: MW = 57, SD = 29 g/Tag vs. KG: MW = 65, SD = 59 g/Tag; $p = 0,756$) und deren Anteil an der Gesamtenergie (FG: MW = 13, SD = 6 % vs. KG: MW = 15, SD = 11 %; $p = 0,940$). Zusätzlich lagen die berechneten Effektstärken r durchgehend im Bereich kleiner Effekte (alle $r < 0,10$), was ebenfalls auf eine weitgehende Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der Energie- und Kohlenhydrataufnahme am Vortag des OGTT hinweist.

Tabelle 18

Energie- und Kohlenhydratbilanz am Vortag des OGTT: Gruppenvergleich

OGTT_Parameter	FG_MW $\pm$ SD / Median	KG_MW $\pm$ SD / Median	U	Z	p	r
Grundumsatz (kcal/Tag)	1944 $\pm$ 282 2054	1998 $\pm$ 325 2018	582	-0,74	0,461	0,09
Tagesgesamtennergieaufnahme (kcal/Tag)	1702 $\pm$ 595 1677	1738 $\pm$ 635 1647	622	-0,09	0,936	0,01
KH-Aufnahme (g/Tag)	163 $\pm$ 71 156	166 $\pm$ 103 140	577	-0,60	0,549	0,07
KH-Aufnahme (% Gesamtenergie)	39 $\pm$ 12 42	37 $\pm$ 14 38	581	-0,55	0,585	0,07
Zucker-Aufnahme (g/Tag)	57 $\pm$ 29 53	65 $\pm$ 59 48	602	-0,32	0,756	0,04
Zucker-Aufnahme (% an Gesamtenergie)	13 $\pm$ 6 13	15 $\pm$ 11 13	622	-0,08	0,940	0,01

U = Mann-Whitney-U-Teststatistik, Z = standardisierter Testwert, p = Signifikanzniveau,

r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz ($*p < 0,05$).

5.4.2 Energie- und KH-Bilanz am Vortag der Exercise Challenge

Tabelle 19 gibt einen Überblick über den Vergleich der Energie- und Kohlenhydratbilanz am Vortag der Exercise Challenge (EX) zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test zeigten keine signifikanten Unterschiede in keiner der analysierten Variablen (alle $p > 0,05$). Der Grundumsatz lag in der Fallgruppe bei MW = 1621 kcal/Tag (SD = 247) und in der Kontrollgruppe bei MW = 1650 kcal/Tag (SD = 265), was vergleichbar hoch war ($p = 0,672$). Ebenso zeigte sich bei der Tagesgesamtennergieaufnahme kein signifikanter Unterschied (FG: MW = 1578, SD = 498 kcal/Tag vs. KG: MW = 1627, SD = 610 kcal/Tag; $p = 0,864$). Auch in Bezug auf die absolute Kohlenhydrataufnahme (FG: MW = 143, SD = 53 g/Tag vs. KG: MW = 162, SD = 80 g/Tag; $p = 0,480$) sowie dem Anteil der Kohlenhydrate an der Gesamtenergieaufnahme (FG: MW = 38, SD = 12 % vs. KG: MW = 39, SD = 12 %; $p = 0,728$) bestanden keine signifikanten Differenzen. Die Zuckeraufnahme (FG: MW = 56, SD = 28

g/Tag vs. KG: MW = 52, SD = 28 g/Tag; $p = 0,757$) sowie deren prozentualer Anteil der Energiezufuhr (FG: MW = 14, SD = 5 % vs. KG: MW = 13, SD = 6 %; $p = 0,116$) unterschieden sich ebenfalls statistisch nicht signifikant. Auch die Effektstärken r bewegten sich durchgehend im Bereich kleiner Effekte.

Tabelle 19

Energie- und Kohlenhydratbilanz am Vortag der Exercise Challenge: Gruppenvergleich

EX_Parameter	FG_MW $\pm$ SD / Median	KG_MW $\pm$ SD / Median	U	Z	p	r
Grundumsatz (kcal/Tag)	1621 $\pm$ 247 1720	1650 $\pm$ 265 1646	756	-0,43	0,672	0,05
Tagesgesamtennergieaufnahme (kcal/Tag)	1578 $\pm$ 498 1438	1627 $\pm$ 610 1615	762	-0,18	0,864	0,02
KH-Aufnahme (g/Tag)	143 $\pm$ 53 135	162 $\pm$ 80 152	708	-0,71	0,480	0,08
KH-Aufnahme (% Gesamtenergie)	38 $\pm$ 12 38	39 $\pm$ 12 39	744	-2,17	0,728	0,24
Zucker-Aufnahme (g/Tag)	56 $\pm$ 28 50	52 $\pm$ 28 50	748	-0,31	0,757	0,04
Zucker-Aufnahme (% an Gesamtenergie)	14 $\pm$ 5 14	13 $\pm$ 6 13	619	-1,58	0,116	0,18

U = Mann-Whitney-U-Teststatistik, Z = standardisierter Testwert, p = Signifikanzniveau, r = Effektstärke nach Cohen, FG = Fallgruppe, KG = Kontrollgruppe. Statistische Signifikanz (* $p < 0,05$).

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Masterarbeit war es, auf Grundlage von Daten einer im Rahmen des FWF-Projekts „Bilirubin und metabolische Gesundheit“ durchgeführten Fall-Kontroll-Studie zu untersuchen, inwiefern sich Lebensqualität, Ernährungs- und Bewegungsverhalten sowie Konsum von Genussmitteln (Alkoholkonsum und ehemaliges Rauchverhalten) zwischen Personen mit GS (Fallgruppe) und Personen ohne GS (Kontrollgruppe) unterscheiden. Zudem wurde geprüft, ob diese Verhaltens- und Lebensstilfaktoren einen möglichen Einfluss auf die häufig berichteten metabolischen Vorteile bei Personen mit GS ausüben oder ob diese vorwiegend auf den genetisch bedingten leicht erhöhten Bilirubinspiegel zurückzuführen sind.

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Lebensstils kamen standardisierte Erhebungsinstrumente zum Einsatz (WHOQOL-BREF, FFQ, allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil). Diese wurden im Rahmen der vorangegangenen Fall-Kontroll-Studie von den Teilnehmenden eigenständig ausgefüllt und in der vorliegenden Arbeit analysiert. Die Auswertung der WHOQOL-BREF Daten ergaben keine signifikanten Differenzen zwischen Personen mit GS und Personen ohne GS in einzelnen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie etwa allgemeine Lebensqualität, subjektives Gesundheitsempfinden, physische und psychische Gesundheit, soziale Beziehungen oder Umweltfaktoren. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit berichteten die Teilnehmenden insgesamt über eine hohe Lebensqualität. Die Antworten lagen in allen Domänen durchschnittlich im oberen Bereich der Skala (Antwortoption 4 und 5) und deuten damit auf eine positive Selbsteinschätzung innerhalb der Stichprobe hin. Auch die Analyse des FFQ lieferten keine Hinweise auf signifikante Unterschiede im Ernährungs- und Alkoholkonsum zwischen den Gruppen. Die Angaben spiegelten ein insgesamt gesundheitsbewusstes Ernährungsverhalten wider, gekennzeichnet durch einen mehrfach täglichen Verzehr von Obst und Gemüse, seltenen Konsum von rotem Fleisch und tierischen Fetten sowie eine tendenziell geringe Aufnahme stark verarbeiteter Lebensmittel. Das ehemalige Rauchverhalten wies ebenfalls keine signifikanten Abweichungen zwischen beiden Gruppen auf. Einzig im Bereich der körperlichen Aktivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der absolvierten Ausdauertrainingseinheiten pro Woche. Die Fallgruppe gab an, mehr Ausdauertrainingseinheiten pro Woche zu absolvieren als die Kontrollgruppe ($p = 0,017$). In den anderen abgefragten Parametern zur körperlichen Aktivität konnten allerdings keine Unterschiede beobachtet werden. Parallel dazu wiesen Personen mit GS signifikant günstigere metabolische Parameter auf. Sie zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Werte für den BMI, TC und LDL-Cholesterin sowie erhöhte HDL-Werte und somit Ergebnisse, die mit bisherigen Studien übereinstimmen und die protektiven Effekte eines erhöhten Bilirubinspiegels unterstreichen (Wagner

et al., 2015). Um zu überprüfen, ob diese metabolischen Vorteile durch das höhere Ausdaueraktivitätsniveau erklärt werden können oder vielmehr auf den genetisch bedingt erhöhten Bilirubinspiegel zurückzuführen sind, wurde innerhalb der Fallgruppe eine Regressionsanalyse durchgeführt. Diese zeigte, dass weder das Ausmaß an Ausdauer- noch an Krafttraining in einem signifikanten Zusammenhang mit den untersuchten metabolischen Merkmalen (BMI, TC, LDL, HDL) standen. Die Modelle erklärten zudem einen sehr geringen Anteil der Varianz (adjusted R^2 zwischen 0,008 und 0,024), was einen relevanten Einfluss der körperlichen Aktivität auf die metabolischen Vorteile der Fallgruppe unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Die Ergebnisse bestätigen somit frühere Studien, die die metabolischen Vorteile des GS, insbesondere die Verbesserung der Blutlipidwerte und des BMIs, beschrieben haben (Hana et al., 2021; Khoei et al., 2018). Die fehlenden Unterschiede in Lebensqualität und Lebensstil stehen im Einklang mit der Annahme, dass diese metabolischen Effekte vornehmlich auf den genetisch bedingt erhöhten Bilirubinspiegel zurückzuführen sind. Zusätzlich konnten innerhalb dieser Analyse ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden, wie sie in früheren Forschungsarbeiten beschrieben wurden (Andersson et al., 2009; Vitek & Schwertner, 2007). So hatten Männer sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe tendenziell höhere Bilirubinspiegel als Frauen.

Für weiterführende Analysen innerhalb der Fall-Kontroll-Studie, insbesondere im Hinblick auf potenzielle metabolische Vorteile bei Personen mit diagnostiziertem GS, war es essenziell, an den Tagen vor den metabolischen Testungen (OGTT und Exercise Challenge) vergleichbare Ausgangsbedingungen zwischen beiden Gruppen sicherzustellen. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen der Nebenanalyse die 24-h-Recalls ausgewertet, um potenzielle Unterschiede in der Energie- und Kohlenhydratzufuhr zu erfassen. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe, sodass davon ausgegangen werden kann, dass beide Gruppen unter ähnlichen metabolischen Voraussetzungen in die Testungen gingen.

6.1 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind einige methodische und instrumentale Einschränkungen zu berücksichtigen, weshalb die Ergebnisse mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren sind.

Im Hinblick auf den WHOQOL-BREF zeigte sich, dass die Teilnehmenden in beiden Gruppen ausschließlich hohe Werte (4 und 5 auf der fünfstufigen Skala) angaben. Diese Homogenität könnte darauf zurückzuführen sein, dass die fünfstufige Skala nur eine begrenzte Differenzierung zulässt. Dadurch könnte die Sensitivität zur Erfassung geringfügiger Unterschiede in der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt gewesen sein. Auch der verwendete FFQ wies ein paar inhaltliche Schwächen auf. Einige abgefragte Lebensmittelgruppen wie Innereien, waren in der Zielpopulation weniger relevant, während wichtige Kategorien wie pflanzliche Milchalternativen, stark verarbeitete vegane Ersatzprodukte oder proteinangereicherte Lebensmittel nicht abgefragt wurden. Dies schränkte die Aussagekraft hinsichtlich aktueller Ernährungsgewohnheiten ein, insbesondere Vegetarier und Veganer konnten ihre tatsächlichen Ernährungsweisen nur begrenzt abbilden. Somit ist eine vollständige und realitätsnahe Erfassung der Ernährungsmuster nicht garantiert. Die 24-h-Recalls wurden von den Teilnehmenden selbstständig ausgefüllt. Die angegebenen Portionsgrößen sind stark subjektiv geprägt und werden von Person zu Person unterschiedlich wahrgenommen. Die Protokolle mussten anschließend in das Nährwertprogramm nut.s übertragen werden, was durch die ungenauen Mengenangaben teils schwierig war und mit viel Interpretationsspielraum verbunden war. Dies ist insbesondere kritisch, da das Instrument zur Kontrolle der Kohlenhydratzufuhr vor den metabolischen Testungen eingesetzt wurde. Aufgrund der Vielzahl durchgeführter Tests wäre eine Bonferroni-Korrektur zur Kontrolle des α -Fehlers grundsätzlich angemessen gewesen. Wegen des explorativen Charakters und der begrenzten Stichprobengröße wurde jedoch bewusst auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet, um das Risiko für Fehler 2. Art zu vermeiden. Dies geht jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse einher, weshalb diese Befunde mit Vorsicht zu interpretiert sind.

7 Conclusion

Die vorliegende Masterarbeit untersuchte, ob Unterschiede in der Lebensqualität, Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivität und Genussmittelkonsum (Alkoholkonsum und ehemaliges Rauchverhalten) zwischen Personen mit GS und Kontrollpersonen ohne GS bestehen und inwiefern diese Unterschiede zur Erklärung der häufig beobachteten metabolischen Vorteile bei GS mitbeitragen könnten.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich Lebensqualität, Ernährungsverhalten, Alkoholkonsum und ehemaliges Rauchverhalten nicht signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden. Zwar berichten Personen mit GS über mehr Ausdaueraktivität, doch dieser Unterschied hat keinen relevanten Zusammenhang mit den untersuchten metabolischen Parametern.

Demgegenüber bestätigt sich, dass Personen mit GS im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant günstigere Werte für BMI, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Gesamtcholesterin aufweisen. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass die metabolischen Vorteile bei GS primär auf den leicht erhöhten Spiegel an unkonjugiertem Bilirubin zurückzuführen sind und weniger auf gesundheitsbezogenes Verhalten.

Damit liefert diese Arbeit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle von Bilirubin als potenziell protektiver endogener Faktor in der Prävention metabolischer Erkrankungen, ein Ansatz, der auch im Kontext zunehmender Prävalenz von NCDs von wachsender Relevanz ist.

8 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Gilbert-Syndrom ist ein häufig vorkommender genetischer Polymorphismus, der durch chronisch leicht erhöhte Plasmakonzentrationen von unkonjugierten Bilirubin gekennzeichnet ist. Frühere Studien deuten auf ein geringeres Risiko für metabolisch bedingte Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Betroffenen hin, möglicherweise aufgrund der antioxidativen, antiinflammatorischen und stoffwechselmodulierenden Eigenschaften von Bilirubin und dessen Stoffwechsel. Für eine differenzierte Bewertung möglicher protektiver Effekte müssen jedoch auch Lebensstilfaktoren und die subjektive Lebensqualität berücksichtigt werden.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Datenanalyse einer Fall-Kontroll-Studie mit 41 Personen mit diagnostiziertem Gilbert-Syndrom und 41 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen durchgeführt. Analysiert wurden anthropometrische Parameter, Laborparameter, Lebensstilfaktoren und die subjektive Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte mittels gruppenvergleichender statistischer Verfahren.

Ergebnisse: Teilnehmende mit Gilbert-Syndrom zeigten einen signifikant niedrigeren Body-Mass-Index sowie niedrigere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte bei gleichzeitig höheren HDL-Cholesterinwerten. Die subjektive Lebensqualität sowie Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Alkoholkonsum, früheres Rauchverhalten und körperliche Aktivität, mit Ausnahme des Ausdauertrainings, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Weder Ausdauer- noch Krafttraining zeigten einen signifikanten Einfluss auf die erhobenen metabolische Variablen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstützen frühere Befunde, wonach Personen mit Gilbert-Syndrom metabolisch gesünder sind, und zeigen zusätzlich, dass dieser Vorteil auch unter Berücksichtigung von Lebensstilfaktoren und subjektiver Lebensqualität bestehen bleiben.

9 Summary

Background: Gilbert syndrome is a common genetic polymorphism characterised by chronically mildly elevated plasma levels of unconjugated bilirubin. Studies suggest that individuals with the condition have a lower risk of metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, possibly due to the antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic modulating properties of bilirubin and its metabolism. For a nuanced assessment of protentional protective effects, lifestyle factors and subjective quality of life must also be considered.

Methods: A retrospective data analysis of a case-control study was conducted including 41 individuals with Gilbert's syndrome and 41 healthy controls matched for age and sex. Anthropometric and laboratory parameters, lifestyle factors, and subjective quality of life were recorded. Group differences were analysed using comparative statistical methods.

Results: Participants with Gilbert syndrome exhibited a significantly lower body mass index as well as lower total and LDL cholesterol levels, alongside higher HDL cholesterol levels. Subjective quality of life and lifestyle factors such as diet, alcohol consumption, former smoking behaviour, and physical activity except for endurance training, did not differ significantly between groups. Neither endurance nor strength training showed a significant influence on the measured metabolic parameters.

Conclusion: The results support previous findings that individuals with Gilbert's syndrome have a more favourable metabolic profile and demonstrate that this advantage remains even when lifestyle factors and the subjective quality of life are considered.

10 Attachements

BILIMETHEALTH ID: _____

WHO - Lebensqualitätsfragebogen

Beurteilen sie bitte wie Ihre Lebensqualität durch folgende Punkte **im letzten Monat** beeinflusst wurde (bitte machen sie ein X in das jeweilige Kästchen zwischen 1 und 5)

		Sehr schlecht	Schlecht	Weder gut noch schlecht	Gut	Sehr gut
1.	Wie würden Sie ihre Lebensqualität beschreiben?	1	2	3	4	5

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder noch	Zufrieden	Sehr zufrieden
2.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Kaum	Etwas	Stark	Sehr stark
3.	Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?	5	4	3	2	1
4.	Wie sehr sind Sie auf eine medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?	5	4	3	2	1
5.	Genießen sie ihr Leben?	1	2	3	4	5
6.	Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Kaum	Etwas	Gut	Sehr gut
7.	Wie gut können sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8.	Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9.	Wie gesund ist ihre Umwelt?	1	2	3	4	5

BILIMETHEALTH ID: _____

		Nein	Wenig	Manchmal	Meistens	Immer
10.	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11.	Können sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12.	Haben Sie genug Geld zu Verfügung um Ihre täglichen Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben benötigen?	1	2	3	4	5
14.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr schlecht	Schlecht	Weder gut noch schlecht	Gut	Sehr gut
15.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

BILIMETHEALTH ID: _____

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
16.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Fähigkeiten, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Arbeitspotential?	1	2	3	4	5
19.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5
20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

		Nie	Manchmal	Öfters	Sehr oft	Immer
26.	Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?	5	4	3	2	1

Code: _____

• Ihre Ernährungsgewohnheiten

Kreuzen Sie bitte bei den folgenden Lebensmittelgruppen und Getränken in jeder Zeile an, wie oft Sie diese im Verlauf der **letzten Monate durchschnittlich** gegessen bzw. getrunken haben. Wählen Sie pro Lebensmittel (d.h. pro Zeile) nur eine Antwort!

Die Antwortmöglichkeit „??Mal/Woche“ bedeutet, dass Sie dieses Lebensmittel ein paar mal pro Woche essen. Bitte schreiben Sie die genau Anzahl (z.B.: 3 x) dazu.

☒ Bitte beantworten Sie jede Zeile!

Getränke	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Wasser, Mineralwasser, Soda	☐	☐	...x	☐	☐
„Wellness“-Mineralwässer (Römerquelle Emotion, Vöslauer Balance, usw.)	☐	☐	...x	☐	☐
Tee	☐	☐	...x	☐	☐
Kaffee	☐	☐	...x	☐	☐
Kakao	☐	☐	...x	☐	☐
Fruchtsaft, -nektar, Gemüsesaft	☐	☐	...x	☐	☐
Limonaden, Eistee (Cola, Fanta...)	☐	☐	...x	☐	☐
Light-Limonaden	☐	☐	...x	☐	☐
Molkegetränke (Latella...)	☐	☐	...x	☐	☐
Bier	☐	☐	...x	☐	☐
Wein, Sekt	☐	☐	...x	☐	☐
Schnäpse, Brände, Liköre	☐	☐	...x	☐	☐
Energy drinks (Red bull, Blaue Sau...)	☐	☐	...x	☐	☐
Energy drinks + Alkohol	☐	☐	...x	☐	☐
Alkoholische Mixgetränke (Wodka Orange, Bacardi Cola...)	☐	☐	...x	☐	☐

Obst und Gemüse	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Obst, (frisch)	☐	☐	...x	☐	☐
Kompott, Mus...	☐	☐	...x	☐	☐
Gemüse, Salate	☐	☐	...x	☐	☐
Hülsenfrüchte (Bohnen, Linsen)	☐	☐	...x	☐	☐
Kartoffeln (gekocht, Salzkartoffeln...)	☐	☐	...x	☐	☐
Pommes frites, Bratkartoffeln	☐	☐	...x	☐	☐

Code: _____

Fette	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Margarine	☐	☐	...x	☐	☐
Butter	☐	☐	...x	☐	☐
Öle (Salatdressings,...)	☐	☐	...x	☐	☐
Sonstige Fette (z.B. Schmalz, Bratenfett,...)	☐	☐	...x	☐	☐

Getreide	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Reis	☐	☐	...x	☐	☐
Getreidegerichte (Polenta, Hirseauflauf...)	☐	☐	...x	☐	☐
Nudeln und andere Teigwaren	☐	☐	...x	☐	☐
Weißbrot, Semmeln, Kipferl, Striezel	☐	☐	...x	☐	☐
Misch-, Schwarz- und Roggenbrot	☐	☐	...x	☐	☐
Vollkornbrot, div. Kornweckerl	☐	☐	...x	☐	☐
Müsli, Cornflakes u.ä.	☐	☐	...x	☐	☐

Snacks und Süßigkeiten	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Hamburger, Hotdog, Würstel u.ä.	☐	☐	...x	☐	☐
Fertiggerichte (Pizza, Germknödel, Spätzle...)	☐	☐	...x	☐	☐
Kuchen, Torten	☐	☐	...x	☐	☐
Kekse, Schnitten u.ä.	☐	☐	...x	☐	☐
Schokolade, Pralinen u.ä.	☐	☐	...x	☐	☐
Knabbergebäck, Chips, Soletti, Popcorn...	☐	☐	...x	☐	☐
Erdnüsse, Mandeln....	☐	☐	...x	☐	☐
Marmelade, Nutella, Honig	☐	☐	...x	☐	☐
Zucker zum Süßen	☐	☐	...x	☐	☐
Süßstoff zum Süßen (z.B. Kandisin)	☐	☐	...x	☐	☐

Fleisch und Fleischiges	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Innereien (z.B. Leber, Niere etc.)	☐	☐	...x	☐	☐
Geflügel	☐	☐	...x	☐	☐
Schweinefleisch	☐	☐	...x	☐	☐
Rind- und Kalbfleisch	☐	☐	...x	☐	☐
Fisch (frisch, geräuchert, Dosenfisch)	☐	☐	...x	☐	☐
Wurst, Wurstwaren, Schinken	☐	☐	...x	☐	☐

Code: _____

Milch und Milchprodukte, Eier	mehrmals täglich	täglich	??Mal/ Woche	selten	nie
Vollmilch (3,6% Fett)	☐	☐	...x	☐	☐
Magermilch (1% Fett)	☐	☐	...x	☐	☐
Sauer- und Buttermilch	☐	☐	...x	☐	☐
Normales o. Fruchtojoghurt (3,6% Fett)	☐	☐	...x	☐	☐
Light-, Diät-, Magerjoghurt	☐	☐	...x	☐	☐
Topfencreme u.ä. (Exquisa, Obstgarten,...)	☐	☐	...x	☐	☐
andere (Dany+Sahne, Müller-Milchreis...)	☐	☐	...x	☐	☐
Frischkäse (Gervais, Topfen,...)	☐	☐	...x	☐	☐
Käse (Emmentaler, Brie,...)	☐	☐	...x	☐	☐
Eier (gekocht, Eierspeise,...)	☐	☐	...x	☐	☐

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

BILIMETHEALTH, ID: _____

Allgemeiner Fragebogen zum Lebensstil

Sehr geehrte Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer!

Wir ersuchen Sie höflichst den Fragebogen zum Lebensstilverhalten auszufüllen und zu retournieren

ID:

RAUCHEN

Haben Sie jemals geraucht?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wohnen Sie aktuell in einem Raucherhaushalt? (Wird regelmäßig in bzw. vor dem Wohnraum geraucht)

- ☐ Ja
☐ Nein

Falls Sie jemals geraucht haben, bitten wir Sie folgende Fragen zu beantworten

Wie viele Zigaretten haben Sie im Durchschnitt geraucht?

Stück Zigaretten
☐ pro Tag oder ☐ pro Monat

Über welchen Zeitraum haben Sie diese Menge geraucht

Beginn (Jahr)
Ende (Jahr)

Falls Sie zurzeit Nicht-Raucher sind, wie lange schon?

Jahre
Monate

BEWEGUNG

Wie oft machen Sie Ausdauersport im Ausmaß von mind. 30 min. (Walken, Laufen, Wandern, Radfahren etc.)

- ☐ täglich
☐ x Mal/Woche
☐ x Mal/Monat
☐ nie

Wie oft machen Sie Kraftsport im Ausmaß (Krafttraining an/mit Geräten, mit Eigengewicht, Gewichtheben etc)

- ☐ täglich
- ☐ x Mal/Woche
- ☐ x Mal/Monat
- ☐ nie

Gehen Sie täglich längere Strecken zu Fuß?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Gehen Sie täglich zu Fuß Treppen hinauf/hinunter?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

ARBEITSTÄTIGKEIT

Sind Sie erwerbstätig?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Sind Sie Studierende/r?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Sind Sie Pensionist/in?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wie ist Ihre Arbeitstätigkeit?

Hauptsächlich sitzend

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Hauptsächlich stehend

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Hauptsächlich in Bewegung

- ☐ Ja
☐ Nein

Machen Sie Schichtarbeit (häufig wechselnde Arbeitszeiten)?

- ☐ Ja
☐ Nein

Machen Sie gelegentlich Nachtarbeit (zB 1 x/Woche)

- ☐ Ja
☐ Nein

Arbeiten Sie mit gesundheitsschädlichen Materialien? (Chemikalien, Abgasbelastung, Dämpfe, Staub, Gase)

- ☐ Ja
☐ Nein

Studierende: Lernen Sie regelmäßig in der Nacht?

- ☐ Ja
☐ Nein

FREIZEIT

Wie oft halten Sie sich an Orten auf wo geraucht wird (zB Pubs, Bars, Raucherbereiche)?

- ☐ täglich
☐ x Mal/Woche
☐ x Mal/Monat
☐ nie

Wie oft besuchen Sie Diskotheken oder Clubs?

- ☐ täglich
☐ x Mal/Woche
☐ x Mal/Monat
☐ nie

11 Literaturverzeichnis

- Adin, C. A. (2021). Bilirubin as a Therapeutic Molecule: Challenges and Opportunities. *Antioxidants*, 10(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/antiox10101536>
- Andersson, C., Weeke, P., Fosbøl, E. L., Brendorp, B., Køber, L., Coutinho, W., Sharma, A. M., Gaal, L. V., Finer, N., James, W. P. T., Caterson, I. D., Rode, R. A., & Torp-Pedersen, C. (2009). Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: An analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 58(8), 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.003>
- Barañano, D. E., Rao, M., Ferris, C. D., & Snyder, S. H. (2002). Biliverdin reductase: A major physiologic cytoprotectant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 16093–16098. <https://doi.org/10.1073/pnas.252626999>
- Bera, T. K. (2014). Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *Journal of Medical Engineering*, 2014(1), 381251. <https://doi.org/10.1155/2014/381251>
- Berisha, H., Hattab, R., Comi, L., Giglione, C., Migliaccio, S., & Magni, P. (2025). Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients*, 17(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/nu17050776>
- Bianco, A., Tiribelli, C., & Bellarosa, C. (2022). Translational Approach to the Protective Effect of Bilirubin in Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030696>

- Boehm, J. K., Chen, Y., Williams, D. R., Ryff, C. D., & Kubzansky, L. D. (2016). Subjective Well-Being and Cardiometabolic Health: An 8–11 Year Study of Midlife Adults. *Journal of psychosomatic research*, 85, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.03.018>
- Bonnett, R., Davies, J. E., & Hursthouse, M. B. (1976). Structure of bilirubin. *Nature*, 262(5566), 326–328. <https://doi.org/10.1038/262326a0>
- Bortz, J., & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Lehrbuch mit Online-Materialien*. Springer.
- Breimer, L. H., Wannamethee, G., Ebrahim, S., & Shaper, A. G. (1995). Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clinical Chemistry*, 41(10), 1504–1508. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.10.1504>
- Bulmer, A. C., Bakrania, B., Du Toit, E. F., Boon, A.-C., Clark, P. J., Powell, L. W., Wagner, K.-H., & Headrick, J. P. (2018). Bilirubin acts as a multipotent guardian of cardiovascular integrity: More than just a radical idea. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(3), H429–H447. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00417.2017>
- Bulmer, A. C., Ried, K., Blanchfield, J. T., & Wagner, K.-H. (2008). The anti-mutagenic properties of bile pigments. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 658(1), 28–41. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.05.001>
- Bulmer, A. C., Verkade, H. J., & Wagner, K.-H. (2013). Bilirubin and beyond: A review of lipid status in Gilbert’s syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Progress in Lipid Research*, 52(2), 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.001>

- Canesin, G., Hejazi, S. M., Swanson, K. D., & Wegiel, B. (2020). Heme-Derived Metabolic Signals Dictate Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00066>
- Choi, S. H., Yun, K. E., & Choi, H. J. (2013). Relationships between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(1), 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.001>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). L. Erlbaum Associates.
- Cox, A. J., Ng, M. C.-Y., Xu, J., Langefeld, C. D., Koch, K. L., Dawson, P. A., Carr, J. J., Freedman, B. I., Hsu, F.-C., & Bowden, D. W. (2013). Association of SNPs in the UGT1A gene cluster with total bilirubin and mortality in the Diabetes Heart Study. *Atherosclerosis*, 229(1), 155–160.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.008>
- Creeden, J. F., Gordon, D. M., Stec, D. E., & Hinds, T. D. (2021). Bilirubin as a metabolic hormone: The physiological relevance of low levels. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(2), E191–E207. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00405.2020>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), & Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE). (2020). *D-A-CH-Referenzwerte für Nährstoffzufuhr* (2., überarb. Aufl.). <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
- FAO&WHO. (2024). *What are healthy diets? Joint statement by the FAO and the WHO*. Food and Agriculture Organization (FAO); World Health Organization (WHO).
<https://doi.org/10.4060/cd2223en>

- Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver International*, 28(5), 592–605.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x>
- Fisher, R. A. (1922). On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*, 22, 309–368.
- Fretzayas, A., Moustaki, M., Liapi, O., & Karpathios, T. (2012). Gilbert syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 171(1), 11–15. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1641-0>
- Goluch, Z., Wierzbicka-Rucińska, A., & Książek, E. (2024). Nutrition in Gilbert’s Syndrome—A Systematic Review of Clinical Trials According to the PRISMA Statement. *Nutrients*, 16(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/nu16142247>
- Hana, C. A., Tran, L. V., Mölzer, C., Müllner, E., Hörmann-Wallner, M., Franzke, B., Tosevska, A., Zöhrer, P. A., Doberer, D., Marculescu, R., Bulmer, A. C., Freisling, H., Moazzami, A. A., & Wagner, K.-H. (2021). Serum metabolomics analysis reveals increased lipid catabolism in mildly hyperbilirubinemic Gilbert’s syndrome individuals. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 125. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154913>
- Hinds, T. D., Hosick, P. A., Chen, S., Tukey, R. H., Hankins, M. W., Nestor-Kalinoski, A., & Stec, D. E. (2017). Mice with hyperbilirubinemia due to Gilbert’s syndrome polymorphism are resistant to hepatic steatosis by decreased serine 73 phosphorylation of PPAR α . *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312(4), E244–E252.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00396.2016>
- Ivanov, A., & Semenova, E. (2021). Gilbert’s Syndrome, Bilirubin Level and UGT1A1*28 Genotype in Men of North-West Region of Russia. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 11(6), 691–699. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.01.006>

- Khoei, N. S., Grindel, A., Wallner, M., Mölzer, C., Doberer, D., Marculescu, R., Bulmer, A., & Wagner, K.-H. (2018). Mild hyperbilirubinaemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: Implications for improved metabolic health. *Atherosclerosis*, 269, 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.021>
- Kwon, Y.-J., Lee, Y.-J., Park, B.-J., Hong, K.-W., & Jung, D.-H. (2018). Total serum bilirubin and 8-year incident type 2 diabetes mellitus: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes & Metabolism*, 44(4), 346–353. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.07.004>
- Liu, H., Wang, S., Wang, J., Guo, X., Song, Y., Fu, K., Gao, Z., Liu, D., He, W., & Yang, L.-L. (2025). Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 1–71. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x>
- Loef, M., & Walach, H. (2012). The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine*, 55(3), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.06.017>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50–60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
- Maruhashi, T., Soga, J., Fujimura, N., Idei, N., Mikami, S., Iwamoto, Y., Kajikawa, M., Matsumoto, T., Kihara, Y., Chayama, K., Noma, K., Nakashima, A., Tomiyama, H., Takase, B., Yamashina, A., & Higashi, Y. (2012). Hyperbilirubinemia, Augmentation of Endothelial Function, and Decrease in Oxidative Stress in Gilbert Syndrome. *Circulation*, 126(5), 598–603. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105775>

McArdle, P. F., Whitcomb, B. W., Tanner, K., Mitchell, B. D., Shuldiner, A. R., & Parsa, A. (2012).

Association between bilirubin and cardiovascular disease risk factors: Using Mendelian randomization to assess causal inference. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12(1), 16.

<https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-16>

Mölzer, C., Wallner, M., Kern, C., Tosevska, A., Schwarz, U., Zadnikar, R., Doberer, D., Marculescu, R.,

& Wagner, K.-H. (2016). Features of an altered AMPK metabolic pathway in Gilbert's Syndrome, and its role in metabolic health. *Scientific Reports*, 6(1), 30051.

<https://doi.org/10.1038/srep30051>

Monaghan, G., Ryan, M., Seddon, R., Hume, R., & Burchell, B. (1996). Genetic variation in bilirubin

UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet (London, England)*, 347(9001), 578–581. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91273-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91273-8)

Montagner, A., Polizzi, A., Fouché, E., Ducheix, S., Lippi, Y., Lasserre, F., Barquissau, V., Régnier, M.,

Lukowicz, C., Benhamed, F., Iroz, A., Bertrand-Michel, J., Al Saati, T., Cano, P., Mselli-Lakhal, L., Mithieux, G., Rajas, F., Lagarrigue, S., Pineau, T., ... Guillou, H. (2016). Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*, 65(7), 1202–1214. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310798>

Nocentini, A., Bonardi ,Alessandro, Pratesi ,Simone, Gratteri ,Paola, Dani ,Carlo, & and Supuran, C. T.

(2022a). Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 487–501. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2020773>

nut.s—Programm zum Berechnen von Nährwerten und Allergenen. (o. J.). Abgerufen 16. Juni 2025,

von <https://www.nutritional-software.at/>

- Ostrow, J. D., Mukerjee, P., & Tiribelli, C. (1994). Structure and binding of unconjugated bilirubin: Relevance for physiological and pathophysiological function. *Journal of Lipid Research*, 35(10), 1715–1737. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)39768-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)39768-6)
- Radu, P., & Atsmon, J. (2001). Gilbert's syndrome—Clinical and pharmacological implications. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 3(8), 593–598.
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research, Rev. Ed* (S. x, 155). Sage Publications, Inc. <https://doi.org/10.4135/9781412984997>
- Ryter, S. W., Alam, J., & Choi, A. M. K. (2006). Heme oxygenase-1/carbon monoxide: From basic science to therapeutic applications. *Physiological Reviews*, 86(2), 583–650. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2005>
- Saad, R. K., Ghezzawi, M., Horanieh, R., Khamis, A. M., Saunders, K. H., Batsis, J. A., & Chakhtoura, M. (2022). Abdominal Visceral Adipose Tissue and All-Cause Mortality: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.922931>
- Santos, L. (2022). The impact of nutrition and lifestyle modification on health. *European Journal of Internal Medicine*, 97, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.09.020>
- Seya, M., Aokage, T., Nojima, T., Nakao, A., & Naito, H. (2022). Bile pigments in emergency and critical care medicine. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00863-0>
- Silva, A. P. D., Nuwanshika, N., Niriella, M. A., & Silva, H. J. de. (2025). Gilbert's syndrome: The good, the bad and the ugly. *World Journal of Hepatology*, 17(2). <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i2.98503>

- Stefan, N., & Schulze, M. B. (2023). Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: Implications for prediction, prevention, and treatment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(6), 426–440. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00086-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00086-4)
- Stocker, R. (2004). Antioxidant Activities of Bile Pigments. *Antioxidants & Redox Signaling*, 6(5), 841–849. <https://doi.org/10.1089/ars.2004.6.841>
- Stocker, R., & Keaney, J. F. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological Reviews*, 84(4), 1381–1478. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2003>
- Straßburg. (2010). Ernährungserhebungen Methoden und Instrumente. *Ernährungs Umschau*, 57(8), 422–430.
- Vieira-Lara, M. A., & Bakker, B. M. (2024). The paradox of fatty-acid β -oxidation in muscle insulin resistance: Metabolic control and muscle heterogeneity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1870(5), 167172. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167172>
- Vitek, L., Hinds, T. D., Stec, D. E., & Tiribelli, C. (2023). The physiology of bilirubin: Health and disease equilibrium. *Trends in Molecular Medicine*, 29(4), 315–328. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.007>
- Vitek, L., & Ostrow, J. D. (2009). Bilirubin Chemistry and Metabolism; Harmful and Protective Aspects. *Current Pharmaceutical Design*, 15(25), 2869–2883. <https://doi.org/10.2174/138161209789058237>
- Vítek, L., & Schwertner, H. A. (2007). The Heme Catabolic Pathway and its Protective Effects on Oxidative Stress-Mediated Diseases. In *Advances in Clinical Chemistry* (Bd. 43, S. 1–57). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(06\)43001-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(06)43001-8)

Vítek, L., & Tiribelli, C. (2021). Bilirubin: The yellow hormone? *Journal of Hepatology*, 75(6), 1485–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.010>

Wagner, K.-H., Seyed Khoei, N., Hana, C. A., Doberer, D., Marculescu, R., Bulmer, A. C., Hörmann-Wallner, M., & Mölzer, C. (2021). Oxidative Stress and Related Biomarkers in Gilbert's Syndrome: A Secondary Analysis of Two Case-Control Studies. *Antioxidants*, 10(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/antiox10091474>

Wagner, K.-H., Shiels, Ryan G., Lang, Claudia Anna, Seyed Khoei, Nazlisadat, & Bulmer, A. C. (2018). Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(2), 129–139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>

Wagner, K.-H., Wallner, M., Mölzer, C., Gazzin, S., Bulmer, A. C., Tiribelli, C., & Vitek, L. (2015). Looking to the horizon: The role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clinical Science*, 129(1), 1–25. <https://doi.org/10.1042/CS20140566>

Wallner, M., Bulmer, A. C., Mölzer, C., Müllner, E., Marculescu, R., Doberer, D., Wolzt, M., Wagner, O. F., & Wagner, K.-H. (2013). Haem catabolism: A novel modulator of inflammation in Gilbert's syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(9), 912–919. <https://doi.org/10.1111/eci.12120>

WHO. (2010, Mai 6). *A healthy lifestyle—WHO recommendations*. World Health Organization – Regional Office for Europe. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

WHO. (2012). *Programme on mental health: WHOQOL user manual*. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77932/WHO_HIS_HSI_Rev.2012.03_eng.pdf

WHO. (2021, September 1). *Physical activity*. WHO-Europe - Newsroom, Fact Sheets.

<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/physical-activity>

WHO. (2024, Dezember 23). *Non communicable diseases*. WHO - Fact Sheets.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Zhang, Y., Luan, H., & Song, P. (2025). Bilirubin metabolism and its application in disease prevention:

Mechanisms and research advances. *Inflammation Research*, 74(1), 81.

<https://doi.org/10.1007/s00011-025-02049-w>